

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

БЕЛГОРОДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ



серия
МЕДИЦИНА
И
ФАРМАКОЛОГИЯ

№ 1 (21). Вып. 4

Белгород 2005

Очередной тематический номер Научных ведомостей БелГУ является закономерным завершением теоретической и экспериментальной научной работы коллектива медицинского факультета БелГУ и других организаций в период 2004-2005 годы. Выпуск номера приурочен к проведению в БелГУ международной конференции с участием компании «Натурварен», Германия. Материалы конференции представлены в номере. В номере публикуются, кроме того, материалы конференции, посвященной проблемам щитовидной железы, которая состоялась в БелГУ в 2004 году на кафедре патологии.

Медицинский факультет БелГУ в данный момент представлен 12 кафедрами. Многие из них принимают участие в разработке и внедрение в клиническую практику новых методов лечения и реабилитации. Так, кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. кафедрой - проф. Пятакович Ф.А.) работает в следующих направлениях, связанных с изучением структурно-функциональных соотношений систем управления сердечной деятельности, дыхания, ЦНС, а также биоуправляемых режимов взаимодействия биообъекта и низкоинтенсивных электромагнитных излучений (ЭМИ) миллиметрового диапазона длин волн, модулированных параметрами биологической обратной связи (БОС).

Кафедра патологии (зав. кафедрой - проф. Павлова Т.В.) работает над следующими научными направлениями, связанными с влиянием экологических факторов Белгородской области на патологию эндокринной и нервной системы, изучением взаимоотношений в системе мать-плацента-плод, а также влиянием факторов Курской магнитной аномалии на формирование здоровья населения.

Кафедра медико-биологических дисциплин (зав. кафедрой – проф. Чурносков М.И.) разрабатывает следующие направления научной работы, связанные с комплексным изучением структуры генофонда русского народа, а также с исследованием современных медико-демографических тенденций в регионе с высокой механической миграцией.

Кафедра хирургических болезней (зав. кафедрой – проф. Седов А.П.) основные направления работы: способы лечения и диагностики патологии печени, проблема диагностики и хирургического лечения заболеваний гепато - панкреа - дуоденальной зоны. Внедрены новые методы диагностики и лечения в работу центра копропатологии и патологии печени.

Кафедра внутренних болезней №1 (зав. кафедрой - проф. Афанасьев Ю.И.) проводит следующие основные направления работы: генетические и иммунологические механизмы в клинике внутренних болезней; гастроэнтрология.

Продолжает сохраняться тревога в отношении вирусных гепатитов. Благодаря усилиям эпидемиологов области, удалось перевести данную инфекцию в разряд управляемых, благодаря чему в Белгородской области частота вирусных гепатитов ниже федерального уровня. Тем не менее, учитывая высокий экономический ущерб (на один случай может быть затрачено до 25 тыс. рублей) от данного заболевания, возникает необходимость внедрения новых методов диагностики, прежде всего тех форм вирусного поражения печени, которые приводят к циррозу. Проводится комплектование хозрасчетной лаборатории по проблемам вирусного гепатита.

Кафедра биохимии и фармакологии (зав. кафедрой - проф. Шапошников А.И.) выполняет основные направления работы: изучение биологических механизмов нарушений функции щитовидной железы: влияние неблагоприятных экологических факторов; зональные особенности содержания микро- и макроэлементов (профилактика токсического действия тяжелых металлов на организм, йод дефицитные состояния).

Основными направлениями работы кафедры акушерства, гинекологии и педиатрии (зав. кафедрой - доц. Карпов П.А.) являются: профилактика и лечение нарушений репродуктивности здоровья и перинатальной заболеваемости.

Основное направление работы кафедры медико-профилактических дисциплин (зав. каф. д.м.н. Евдокимова В.И.) – регистрационные аспекты охраны окружающей среды и здоровья населения.

Зам. декана по науке доктор
фармацевтических наук,
профессор Новиков О.О.

Компьютерная
верстка
Н.А. Гапоненко

Подписано в
печать 30.05.2005.
Формат 60x84/8.
Гарнитура Times.
Усл. печ. л. 37,20.
Тираж 100 экз.
Заказ 55.

Оригинал-макет
подготовлен
и тиражирован
в издательстве
Белгородского
государственного
университета.

308007
г. Белгород,
ул. Победы, 85.

ЭПОХА ВОЗРОЖДЕНИЯ ГОРЬКОГО ТРАВЯНОГО ТОНИКА

Доктор Й.Й Лихиус, Доктор Тайсс Натурварен ГмбХ

Германия

С давних пор горькие вещества являются неотъемлемой частью питания многих народов. По старинному обычаю, который сохранился до наших времен, во время еврейского праздника Песах ели горькие травы. В Германии и Франции весной с удовольствием едят салат из одуванчиков, который в народной медицине, благодаря содержащимся горечам, считается лекарством от заболеваний печени и нарушений пищеварения. Американские индейцы всегда ели очень горькие корни, вкус которых был такой сильный и острый, что сегодня они едва ли пригодны в пищу.

Однако следует признать, что в процессе цивилизации от изначальных вкусовых понятий о сладком, соленом, кислом и горьком в нашем питании осталось совсем немного слегка горьковатых на вкус овощей и трав, например, артишоки, водяной кресс, одуванчик, цикорий и т.д.

ИСТОРИЯ ГОРЬКОГО ТРАВЯНОГО ТОНИКА

Традиция использовать горькие настойки как лекарственное средство уходит своими корнями в далекое прошлое. Существуют данные, показывающие, что подобные препараты использовали галлы (129-199 н.э.) и Парацельс (1493-1541), Официальное название «Шведская горечь» для горьких препаратов появилось в 17 веке, когда это средство было очень распространено в Швеции. Это название тесно связано с именами доктора Урбана Хьерне (1641 – 1724) и доктора Джонатана Замста. В Германской фармакопее DAB 1 (1872) ^DAB 6 (1626) также содержатся соответствующие рецептуры, например «Эликсир долгой жизни» (Elixir ad longam vitam")

С широким распространением синтетических лекарственных средств, природные горькие настойки на какое-то время ушли из массового потребления. Возрождение «Шведской горечи» пришлось на начало 80~х годов XX века благодаря научно-популярным книгам о лекарственных травах Марии Требенс (1908-1991), что привело к популяризации горечи во многих странах (США, Нигерия, Малайзия, Австралия и т.п.).

КАК МЫ ВОСПРИНИМАЕМ «ВКУС»?

На языке находятся особые структуры, ответственные за определение вкуса. Точнее говоря, это вкусовые сосочки и луковички, в мембранах которых содержатся рецепторные протеины, Они способны различать 4 основных вкусовых свойства - соленое, кислое, сладкое и горькое.

Каждое вкусовое свойство представлено специфическими мембранными структурами и различными сигнальными трансдуктивными механизмами. Кислые и соленые вкусовые ощущения регулируются простым селективным проницаемым каналом. По определениям «сладкий» и «горький» существуют специфичные рецепторные молекулы, которые купированы через вторичную передачу информации к ионным каналам

ВКУСОВОЕ СВОЙСТВО «ГОРЬКИЙ»

Из всех вкусовых свойств самый малый порог раздражения имеют горькие вещества. Всем горьким субстанциям свойственно то, что они имеют полярную группу, а также находящуюся на определенном от нее расстоянии более крупную гидрофобную группу (согласно проведенным исследованиям растений видов плектрантус (Plectranthu*) семейства губоцветных (Lamiaceae).

Эта химическая структура является родственной к двум активным центрам - протонному донатору (АН) и протон-акцепторному пункту (В) в «горьком рецепторе». Речь идет о присоединенном к G-протеину рецептору (GPCR). При соединении горького вещества к GPCR из белка гаструцина отщепляется часть, она активирует фосфодиэстеразу, и таким образом приводит к уменьшению цАМФ. Это вызывает повышенное проникновение ионов кальция и в конце концов к вызову сигнала (деполяризации).

Этому принципу следует механизм вызова раздражения большинства горьких веществ. Предполагается, что большинство горьких веществ, которые имеют горький вкус не из-за гаструцина, проникают в клеточную мембрану и напрямую атакуют сигнальную трансдукцию или ионный канал. Кокаин из эритроксилона коки (*Erythroxylon coca*, LAM.) оказывает подавляющее вкус действие, что, вероятно, связано с местным обезболивающим действием. Если кокаин нанести на язык, то все вкусовые ощущения на горькое, сладкое, соленое и кислое исчезнут одно за другим

ИНДИКАЦИЯ ГОРЬКОГО ТРАВЯНОГО ТОНИКА

Горькие вещества оказывают действие на различные области организма:

- побуждают слюнные железы к рефлекторной секреции;
- слизистая желудка рефлекторно производит больше секрета;
- влияют на перистальтику желудка;
- они воздействуют на кефальную фазу секреции;
- воздействуют на поток желчи, а так же на функцию печени;
- активируют антиоксидантные процессы.

Типичным показанием для приема горького травяного тоника являются отсутствие аппетита, чувство тяжести в желудке, вздутие и синдром раздраженного желудка.

СОСТАВ ГОРЬКОЙ ТРАВЯНОЙ НАСТОЙКИ / ШВЕДСКОЙ ГОРЕЧИ/

Для состава шведской горечи типичной является комбинация экстрактов, горьких веществ, эфирных масел и веществ со слабым слабительным действием. Однако по прошествии времени в этой смеси возникает изменение валентности отдельных составных частей, и антиоксидантный эффект выступает на передний план перед слабительным действием. Для примера можно взять 2 составные части: корень горечавки как *Amarum rugum* - простое горькое вещество, и имбирь как *Amanim acrium* (острое горькое вещество).

ГОРЕЧАВКА

Горечавка желтая (*Gentiana lutea* L.) – относится к семейству горечавковых. Это многолетнее, травянистое растение высотой 40-140см, обладает толстым стержневым корнем, в нижней части тонкого голого полого стебля расположены островатые, эллиптические, голубовато-зеленые прикорневые листья, в верхней части стебля - сидячие. Образованные из золотисто-желтых цветков ложные зонтики садят в чашевидных соцветиях.

Горечавка цветет с июня по август. Растение предпочитает богатые известью почвы, растет на лугах, пастбищах, в горах Европы, в Альпах и предгорьях Альп, на высоте 250-2500 м В настоящее время в связи с частыми сборами вместе с корнями во многих местах растение стало редким или совсем исчезло. Части растений собирают весной, сразу же сушат, чтобы избежать ферментации, которая предположительно может приводить к уменьшению содержания горьких веществ.

Горечавка обладает самой большой величиной горечи из всех местных растений, содержащих горькие веществ. Это связано с наличием горьких веществ - гликозидов. Содержание горечи варьирует между 10 000 и 30 000.

Основным горьким веществом (величина горечи веществ 58 000 000) является амарогентин (0,01 -2%). Меньше влияния на общую величину горечи оказывает гентиопикриозид (12 000) по причине очень малого содержания собственной величины горечи, хотя по количеству он находится в преимуществе (1-10%). Далее следует назвать такие составные вещества как гентиизин (желтое красящее вещество корня), гентиамин (алкалоид),

никотиновая кислота, амид никотиновой кислоты, а также слизь и различные сахара. Данное сырье используется прежде всего как горечь. В корне горечавки нет в больших количествах дубильных веществ, что позволяет избегать вяжущего и раздражающего желудок эффекта, проявляется только тонизирующий эффект горьких веществ.

ИМБИРЬ

Имбирь лекарственный (*Zingiber officinale* ROSC.) относится к семейству имбирных. Точное происхождение кустов имбиря и добываемой из его корней пряности неизвестно. Но достоверно то, что он был известен в Китае еще 3 000 лет назад. Античные врачи использовали имбирь как лекарство против различных болезней; от вздутия живота до укусов змей. Сегодня имбирь культивируется почти во всех тропических регионах - на Ямайке, в Бразилии, центральной Африке и юго-восточной Азии. Пряность имбиря добывают из корня куста, имеющего южноазиатское происхождение. Но самый лучший имбирь добывают на Ямайке. Осенью растение теряет свои листья, именно в это время собирают корень, бросают в кипящую воду и сушат на солнце. Имбирь имеет незаурядно большое количество эфирного масла (1,5-4%); основными составными частями являются (-) цингиберен и аг-куркумен, (3-бисабол, а-фарнесол, нерал и гераниал.

Хочется подчеркнуть наличие нелетучих гингеролов, которые по эффективности и химической структуре подобны аспирину и ответственны за болеутоляющее действие имбиря. В одном из исследований в университете Майами экстракт имбиря способствовал уменьшению болей у пациентов с артритом в коленных суставах. А в традиционной китайской медицине корень имбиря уже с давних пор используется как средство против мигрени. Кроме того, гингеролы в желудочно-кишечном тракте являются антагонистами гормона серотонина. Поэтому имбирь причисляют к вспомогательным средствам против тошноты, метеоризма, спазмов кишечника. Спазмолитический эффект осуществляется за счет линалола (он содержится также в базилике),

Гингеролы вместе с шонгаодами относятся к острым веществам, которые даже при варке улетучиваются в незначительном количестве. Они усиливают слюно- и потоотделение, а также способствуют интенсивному ощущению тепла, раздражая тепловые рецепторы в желудке. Имбирь повышает тонус кишечной мускулатуры и активизирует перистальтику.

ГОРЬКИЙ ТРАВЯНОЙ ТОНИК – ПРОВЕРЕННОЕ СРЕДСТВО

Горький травяной тоник (Шведская горечь) представляет собой традиционное лекарственное средство, достойное внимания и проверенное временем.

Благодаря антиоксидантному действию, горький травяной тоник «Доктор Тайсс Шведская горечь» – это эффективное натуральное средство при отсутствии аппетита, ощущении переполнения желудка, спазмах, синдроме раздражения желудка, а также для очищения крови, нормализации функций печени и желчного пузыря.

УДК 547.722.5:615.07.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА

Часть I. Номенклатура и идентификация лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда (обзор литературы)

О.О. Новиков, А.Б. Коноваленко

Кафедра фармации БелГУ

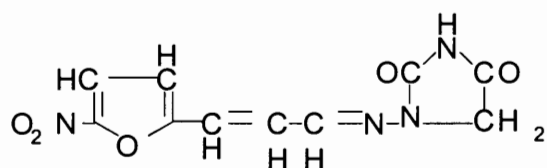
В течение последних десятилетий в научной литературе опубликовано большое количество работ, посвященных 5-нитрофурановым соединениям [2,4,8,9]. Интерес к 5-нитрофурановым соединениям обусловлен, прежде всего, тем, что они обладают бактериостатическими и бактерицидными свойствами, которые впервые были установлены в

1944 г., отличающимися по механизму действия на микроорганизмы от антибиотиков и сульфаниламидных препаратов [37].

Экспериментальное изучение производных 5-нитрофурана в СССР в основном проводилось в Академии наук Латвийской ССР, где было синтезировано и изучено более 300 производных нитрофурана [21]. Синтез и клиническое изучение 5-нитрофурановых производных продолжается и в настоящее время [22]. При активном производстве и использовании существующих (таблица 1), ведется создание новых лекарственных форм 5-нитрофуранов [39].

В связи с широким внедрением 5-нитрофурановых соединений в медицинскую и ветеринарную практики аналитические методы их определения имеют большое значение. Они необходимы широкому кругу фармацевтов, клиницистов, ветеринарных врачей, работников контрольно-аналитических лабораторий и других специалистов, применяющих эти препараты.

В группу 5-нитрофурана входят следующие отдельные лекарственные соединения, используемые в моно- и поликомпонентных препаратах:



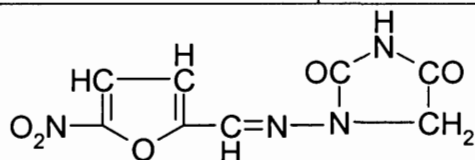
фурагин (N-[β-(5`-нитро-2`-фурфурил) акрилиден]-1-аминогидантоин);

Таблица 1

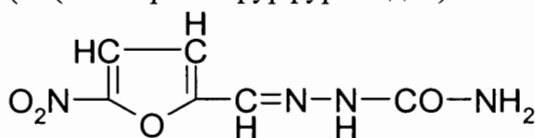
Производители и лекарственные формы соединений группы 5-нитрофурана в соответствии с регистром лекарственных средств России 1997/1998 [20]

№ п/п	Препарат, НД	Производители	Лекарственные формы	Страница регистра
1	2	3	4	5
1	Фурагин, ФС 42-1977-96	Дальхимфарм Олайнфарм, Латвия Тюменский ХФЗ	таблетки 0,05 г - // - - // -	321 350 371
2	Фурагин растворимый 10% с натрия хлоридом, ВФС 42-1389-83	Олайнфарм, Латвия	порошок-субстанция	350
3	Фурадонин, ГФ Х, ст. 299	Акрихин Борисовский ЗМП, Беларусь Марбиофарм Олайнфарм, Латвия	таблетки 0,1 г таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г таблетки 0,1 и 0,05 г, кишечнорастворимые таблетки, покрытые оболочкой 0,1 г	302 314 334 350
4	Фуразолидон, ГФ Х, ст. 301	Тюменский ХФЗ Акрихин Борисовский ЗМП, Беларусь Борщаговский ХФЗ Ирбитский ХФЗ Марбиофарм Олайнфарм, Латвия Тюменский ХФЗ	таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г таблетки 0,05 г	371 302 314 316 326 334 350 371

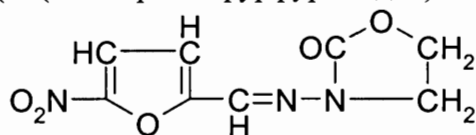
1	2	3	4	5
5	Фурацилин, ФС 42-2522-88	Акрихин	мазь «Фастин-1»	302
Борисовский ЗМП, Беларусь		таблетки 0,1 г	314	
Борщоговский ХФЗ		мазь 2%	316	
Дальхимфарм		таблетки 0,2 г		
		для наружного применения	321	
		порошок-субстанция	331	
Кристалл				
Лубныфарм, Беларусь	паста, фурапласт, мазь «Фастин-1»	332		
Олайнфарм, Латвия	0,1 г, таблетки 0,2 г			
	для наружного применения	350		
	мазь 2%	358		
Санитас				
Татхимфармпрепараты	таблетки 0,2 г			
	для наружного применения	366		
	таблетки 0,2 г			
Тюменский ХФЗ	для наружного применения	371		



фурадонин (N-(5'-нитро-2'-фурфурилиден)-1-аминогидантоин);

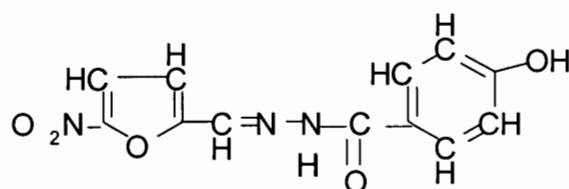


фурацилин (N-(5'-нитро-2'-фурфурилиден) семикарбазон);



фуразолидон (N-(5'-нитро-2'-фурфурилиден)-3-амино-2-оксазолидон) [12].

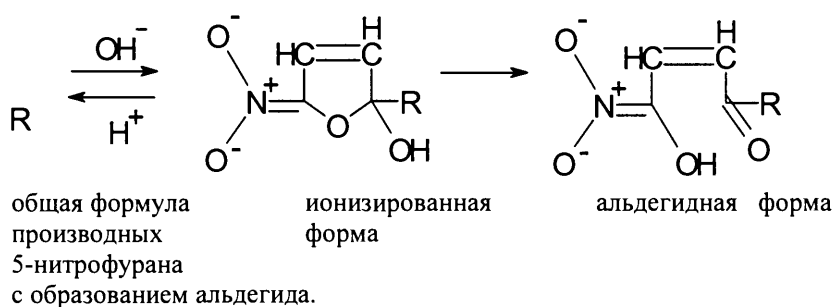
Кроме того, существуют 5-нитрофурановые составляющие комплексных препаратов импортного производства эрсефурил и макмирор. 5-нитро-фурановым компонентом эрсефурила является нифуроксазид:



нифуроксазид (4-гидроксибензойной кислоты [(5-нитро-2-фуранил) метилена] гидразид).

Надо отметить, что фурагин и фурадонин рассматриваются в аналитических целях и как производные гидантоина.

Для испытания подлинности препаратов нитрофуранового ряда одни авторы рекомендуют общую цветную реакцию с водным раствором натрия гидроксида [171]. Предполагают, что при этом происходит расщепление фуранового цикла по схеме:



Более характерными по мнению других авторов являются реакции данной группы препаратов со спиртовым раствором калия гидроксида в среде диметилформамида или со смесью ацетона и калия гидроксида [15]. Другой реакцией, характерной для всех 5-нитрофурановых соединений, является образование аммиака при обработке их щелочных растворов цинковой пылью при нагревании.

Все производные 5-нитрофурафура и его винилогов при взаимодействии с фенилгидразином, димедоном или 2,4-динитрофенилгидразином образуют соответствующие гидразоны, которые могут быть идентифицированы по температуре плавления [29]. Рядом исследователей предложено идентификацию 5-нитрофуранов проводить на основе реакции взаимодействия 2,4-динитрофенилгидразина с продуктом гидролитического расщепления фуранового цикла, наиболее легко протекающего в растворах кислоты серной [13]. Реакция взаимодействия фурадонина с 2,4-динитрофенилгидразином использована также для обнаружения его в извлечениях из биоматериала [34].

Разработан метод идентификации фурадонина, основанный на взаимодействии продукта восстановления его с *n*-диметиламинобенальдегидом. Образующееся в результате реакции основание Шиффа окрашено в красный цвет [55]. Фурадонин определяют по синей окраске слоя толуола, которая возникает при экстракции продукта взаимодействия фурадонина с 2,4-динитрофенилгидразином в среде кислоты серной концентрированной [46]. Кроме того, предложено устанавливать полноту фурадонина по характерной окраске, возникающей при взаимодействии его с водным раствором метаклортетраметиламиногидроксида [53].

Для определения фурадонина в порошках предлагается реакция образования комплекса с меди сульфатом в пиридине. Продукт реакции экстрагируют хлороформом, который окрашивается при этом в зеленый цвет [10].

Описаны реакции идентификации 5-нитрофуранов, основанные на взаимодействии их с пергидролем и 30% раствором натрия гидроксида, с 5% раствором натрия нитропрussa. По мнению авторов, предложенные реакции пригодны для идентификации 5-нитрофурановых препаратов в порошках и таблетках. Чувствительность реакции 1 мг определяемого соединения в пробе [28].

Для идентификации 5-нитрофурановых препаратов нашли применение также реакции осаждения их солями ртути, кобальта, никеля [17]. Также предложено проводить идентификацию 5-нитрофуранов по температурам плавления препаратов, а также продукта их взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином в щелочной среде [49].

В анализе лекарственных соединений широко используются хромогенные реакции. К ним относятся реакции образования полиметиновых красителей, азокрасителей, индофеноловых или азометиновых красителей [18,24,25]. Полиметиновые красители образуются при окислительном расщеплении пиридинового или фуранового циклов до глутаконового альдегида, который затем конденсируется с соединениями, содержащими первичную или вторичную ароматическую аминогруппу [15].

Физико-химические методы идентификации препаратов 5-нитрофуранового ряда также получили широкое распространение [5,6,16].

Отмечено, что в УФ-спектрах растворов лекарственных производных 5-нитрофурана, в этаноле наблюдаются интенсивные полосы поглощения с максимумами в области 333-385 нм [3].

Описаны УФ-спектры ряда производных 5-нитрофурана и, по мнению авторов, для аналитических целей приемлемым является максимум в коротковолновой области спектра [44]. Строение и электронные спектры 5-нитрофуранов в различных системах растворителей исследованы в других работах и представлены в атласе электронных спектров органических соединений [30,31]. Нитрофурал, фурадонин, фуразолидон и фурагин идентифицировали спектрофотометрически по реакции их взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином и определяли содержание в них свободных альдегидов [50].

Наиболее полную информацию о структурных элементах молекулы можно получить из инфракрасных спектров веществ. Поэтому метод ИК-спектроскопии находит все более широкое применение в фармацевтическом анализе для идентификации лекарственных соединений [14]. Отдельные полосы поглощения в ИК-спектрах характерны для конкретных производных 5-нитрофурана [11]. Метод ИК-спектроскопии принят рядом зарубежных фармакопей для подтверждения подлинности фурадонина [32,51,52].

Делались попытки использовать спектрофотометрические методы для идентификации возможных метаболитов фурадонина, выделенных из биоматериала. Однако эти попытки успехом не увенчались, что, по мнению авторов, связано с трудностью подготовки извлечения из биологического материала к анализу, а также с нестабильностью предполагаемых метаболитов в биологических средах [33].

Некоторые авторы для идентификации фурадонина, фурагина, фуразолидона и фурацилина рекомендуют использовать метод парамагнитного резонанса, который трудно реализуем в условиях практических лабораторий [7].

Одними из наиболее широко используемых для идентификации лекарственных соединений являются методы хроматографии.

Хроматография на бумаге и в тонком слое сорбента (ТСХ) используется при обнаружении 5-нитрофурановых производных в чистом виде, в лекарственных формах, в их смесях, а также для определения полупродуктов их синтеза или побочных продуктов, содержащих в молекуле нитрофурановый цикл [5,32]. Однако применение бумажной хроматографии в анализе 5-нитрофурановых соединений описано лишь в нескольких работах. В одной из них ее использовали для отделения сопутствующих веществ, искажающих результаты количественного определения фурацилина в кормах. Применяя систему амиловый спирт-вода (1:1), авторы идентифицировали фурацилин по желтому пятну с $R_f=0,3$ в присутствии пигментов и рибофлавина. Детекция проводилась в ультрафиолетовом свете [42].

Для формирования тонкого слоя рекомендуют использовать силикагель, алюминия оксид, смесь алюминия оксида с крахмалом (85:15) и другие сорбенты [15,23]. В качестве подвижной фазы применяют смеси различных спиртов, водных растворов кислот или оснований со спиртами [10,51,52]. Расположение пятен 5-нитрофуранов на пластинках определяют без проявления, по люминисценции, возникающей в ультрафиолетовом свете, а также по окраске, возникающей после обработки их 50% раствором щелочи, после проявления их парами иода или раствором хлороводородного фенилгидразина [35,38,48]. Например, фурацилин, фуразолидон и фурагин идентифицировали в мазях и суппозиториях методом восходящей ТСХ в незакрепленном слое оксида алюминия, используя в качестве подвижных фаз смеси этанола с ацетоном (1:1), ацетон, смесь ацетона с этилацетатом (7:3), этилацетат, хлороформ. Расположение пятен компонентов анализируемой смеси определяли без проявления, по окраске, возникающей после обработки пластин 50% раствором щелочи или по люминисценции, возникающей

при просматривании пластинок в УФ-свете [1]. Открываемый минимум фурагина составляет около 5 мкг. Методика отличается значительной трудоемкостью.

На стадии государственного контроля коллективом авторов была проведена оценка уровня требований и методик анализа, включенных в зарубежные фармакопеи на препараты 5-нитрофуранового ряда, в сравнительном аспекте с фармакопеями СССР 1968 г. и ЧСФР 1987 г. [15]. На основании проведенных исследований рассмотрен и предложен набор подвижных фаз и сорбентов, позволяющих выбрать оптимальные условия проведения анализа в зависимости от стоящих задач: для идентификации и разделения или для определения чистоты исследуемых лекарственных веществ. Установлено, что чувствительность обнаружения 5-нитрофурфурола при использовании в качестве реагента раствора фенилгидразина 0,4% составила 0,01 мкг, при просматривании хроматограмм в УФ-свете при длине волны 254 нм - 0,02 мкг. Поэтому в дальнейшем для обнаружения примеси нитрофурфурола в исследуемых препаратах был использован указанный выше реагент.

Имеются сообщения, в которых обнаружение 5-нитрофуранов методом тонкослойной хроматографии сочетается со спектрофотометрическими или полярографическими методами дальнейшего их обнаружения и количественного определения [26,41]. Однако, эти методики сложны в исполнении.

Следует отметить, что метод газожидкостной хроматографии не нашел широкого применения в анализе производных 5-нитрофурана, что связано с большими трудностями перевода их в газообразное состояние из-за высокой температуры плавления. Тем не менее, фурадонин определяют с помощью газожидкостной хроматографии в нативном виде или после перевода его в летучие производные под действием химических реагентов [48].

По мнению ряда авторов, более перспективным для идентификации 5-нитрофуранов является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), проводимый на колонках, заполненных прямофазными или обращеннофазными сорбентами [43,45,56]. Детекцию в большинстве случаев осуществляют с помощью УФ-детекторов [57].

Хроматографический метод анализа использовался также для обнаружения производных 5-нитрофурана и их возможных метаболитов в объектах биологического происхождения. Так, фурагин был идентифицирован после его выделения из крови и мочи методом тонкослойной хроматографии, а затем количественно определен фотометрическим методом [27]. В целом ряде работ обнаружение и количественное определение производных 5-нитрофурана в объектах биологического происхождения проводят с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [36,40,47,54]. Однако это связано с трудностями в пробоподготовке.

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что для идентификации соединений группы 5-нитрофурана предложено крайне малое количество цветореагентов, что не позволяет достичь необходимого уровня селективности. Использование инструментальных методов анализа не полностью решает данную проблему, так как методики зачастую связаны с длительной очисткой проб и, чаще всего, базируются на детекции в УФ-спектре. Последняя не решает проблемы селективности анализа изучаемой группы соединений. Поэтому разработка методик идентификации лекарственных соединений группы 5-нитрофурана до сих пор является актуальной задачей фармацевтического анализа.

Литература

1. Андреева, А.Т. Исследование некоторых ветеринарных лекарственных соединений, производных 5-нитрофурана / А.Т.Андреева, И.В.Ажгихин, Я.М.Ветра // Фармация. - 1973. - N.1. - С. 20-26.
2. Беленький, Л.И. Активность и селективность при электрофильном замещении пятичленных гетероциклов / Л.И.Беленький // Теоретические и прикладные вопросы химии гетероциклов. – Рига: Зинатне, 1985. - С. 5-23.
3. Буряк, В.П. Спектрофотометрический анализ многокомпонентных смесей, содержащих производные 5-нитрофурана / В.П.Буряк // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств: Тез. докл. науч. конф. - Харьков, 1981. - С. 185.

4. Вентер, К.К. О повышении безопасности производства 5- нитрофурфуролдиацетата / К.К.Вентер, М.А.Трушуле, Г.Ф.Кумеров // Хим.-фармац. журн.- 1989.- N 12.- С. 1506-1512.
5. Дмитриенко, Т.С. Анализ и стандартизация ряда лекарственных препаратов производных 5-нитрофурана: Дис. ... канд. фармац. наук. – М., 1990. – 156 с.
6. Изучение УФ-характеристик производных 5-нитрофурана и разработка методик оценки их качества / Т.Н.Боковикова, Т.С.Дмитриенко, Г.А.Нестерова и др. // Фармация. - 1991. - N3. - С. 27-30.
7. Карташов, В.А. Вариант экстракционно-фотометрического метода определения азотсодержащих органических оснований / В.А.Карташов, Л.Е.Кудрикова, Е.Ю.Кузьмина // Фармация. - 1984. - N4. - С. 37-40.
8. Квач, А.С. Количественное определение фурфурола, 5-нитрофурфурола и 5-нитрофурфуролдиацетата / А.С.Квач, О.О.Новиков, И.П.Павлик // Опыт работы научно-технической общественности Всесоюзного химического общества им. Д.И.Менделеева по созданию экологически чистых регионов: Тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. семинара. - Тула, 1990. - С. 73-74.
9. Квач, А.С. Количественное фотометрическое определение фурадонина и фурагина / А.С.Квач, О.О.Новиков, И.П.Павлик // Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики: Тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию фармацевт. фак-та Курского мед. ин-та.- Курск, 1991. – Часть 2. - С. 39.
10. Международная фармакопея. Том 3. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов / ВОЗ. – 3-е изд. – М., 1990. - С. 251.
11. Методы количественного определения 5-нитрофуранов. VII. Спектрофотометрическое определение / В.Э.Эгерт, С.А.Гиллер, А.А.Лиелгалве и др. // Изв. АН Латв. ССР, сер. химия. - 1963. - N5.- С. 531-540.
12. Методы аналитического определения соединений 5-нитрофуранового ряда / В.Э.Эгерт, Я.П.Страдынь, А.А.Лиелгалве и др. – Рига: Зинатне, 1968. - 174 с.
13. Моралева, М.К. Фотометрическое определение производных 5-нитрофурана с 2,4-динитрофенилгидразином / М.К.Моралева, Л.Е.Коваленко, О.А.Горелова // Некоторые проблемы биофармации, фармакокинетической чувствительности: Докл. науч. конф. / 1-й ММИ. – М., 1973. - С. 79-81.
14. Новиков, О.О. Физико-химические методы в анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда, основных исходных и промежуточных продуктов их синтеза. II. Спектральные методы / Рукопись депонир. в ВИНТИ, 10.08.99, № 2606-В99. – 31 с.
15. Новиков, О.О. Фармацевтический и биофармацевтический анализ лекарственных препаратов 5-нитрофуранового ряда / О.О.Новиков, И.П.Павлик, Н.А.Алябьев. – Курск: Изд-во КГМУ, 1998. - 116 с.
16. Опыт применения некоторых новых лекарственных препаратов для лечения взрослых больных с острыми кишечными инфекциями / В.П.Машилов, Л.И.Авдеева, Т.И.Калужина и др. // Терапевт. архив. – 1990. - №1. – С. 89-92.
17. Полюдек-Фабини, Р. Органический анализ: Пер. с нем. / Р.Полюдек-Фабини, Т.Бейрих. - Л.: Химия, 1981. - С. 243-246.
18. Пономарев, А.А. Синтезы и реакции фурановых веществ / А.А.Пономарев. - Саратов, 1960. - 243 с.
19. Пономарев, А.А. Нитрофураны / А.А.Пономарев. - Саратов, 1968. - С. 8-14.
20. Регистр лекарственных средств России 1997-1998 / Изд. пятое, перераб. и доп. – М.: Ремако, 1997/1998. – 880 с.
21. Синтез и противомикробная активность гетрилдрозонов 5-нитрофурфурола / Л.Н.Вострова, М.В.Гренадерова, В.С.Недзвецкий и др. // Хим.-фармац. журн. - 1989. - N 5.- С. 84-87.
22. Сухова, Н. Новый антимикробный препарат – хинифурил / Н.Сухова, Э.Лукевиц // Хим.-фармацевт. журн. - 1991.- N12. - С. 75-77.
23. Тонкослойная хроматография препаратов нитрофуранового ряда / А.А.Лиелгалве, В.Э.Эгерт, М.В.Шиманская и др. // Всесоюзн. симпозиум по методам анализа лек. средств (15-17 дек. 1969): Тез. докл. - Рига, 1969. - С. 86-87.
24. Файгль, Ф. Капельный анализ неорганических веществ: Пер.с англ. / Ф.Файгль, В.Арнер. - М., 1976. - Т.1. - С. 122.
25. Физико-химические методы анализа / Практ. рук. Под редакцией В.Б.Алесковского. – Л.: Химия, 1988. – 372 с.
26. Хроматополярнографический метод разделения нитрофурановых соединений / В.Кемуля, Д.Сыбильска, И.К.Тутане и др. // Тез. докл. Всесоюзн. симпозиума по методам анализа лек. средств, 15-17 дек. 1969. - Рига, 1969. - С. 54-55.
27. Хроматоспектрофотометрический метод количественного определения фурагина в биологических объектах / М.Я.Паберза, В.Я.Паринов, А.П.Гилев и др. // Хим.-фармац. журн. - 1979. - N5. - С. 108-111.
28. Царева, В.А. Цветные реакции на фурадонин, фуразолидон и фурацилин / Н.И.Царева, Н.И.Вестфаль // Аптечное дело. - 1965. - N3. - С. 60-61.

29. Эгерт, В.Э. Методы анализа лекарственных средств 5-нитрофуранового ряда: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. - Рига, 1967. - 24 с.
30. Эйбус, Я.А. Электронные спектры для некоторых производных 5-нитрофурилполиенов / Я.А.Эйбус // Физические проблемы спектроскопии АН СССР: Матер. 13-го совещания. - Л., 1960.- С. 276-279.
31. Эйбус, Я.А. Строение и спектры 5-нитрофуранов: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. - М., 1965. - 22 с.
32. British Pharmacopoeia. - London, 1980. - Vol.1. - 307 p.
33. Burmier, P. An ultraviolet spectral and polarographic study of nitrofurantoin, urinary-tract antibiotic / P.Burmier // Analyst (London). - 1976. - N1.- P. 986-991.
34. Buzard, J.A. Colorimetric Determination of Nitrofurazone, Nitrofurantoin and Furazolidone in Plasma / J.A.Buzard, D.M.Vrablic, M.F.Paul // Antibiotics and Chemotherapy.- 1956. - N6.- P. 702.
35. Cosi, J. Seraration and determination of chloramfenikol and sulfamethoxypiridazine in the pusence of nitrofurantoin and nicotinamide / J.Cosi, M.Pacciani // Farmaco (Pavia) Ed.Prat. - 1966. - Vol.26. - N7. - P. 380-386.
36. Determination of Furazolidone in Pig andn Poultry Feeds by High - Perfomans Liquid Chromatography / A.D.Jones, E.C.Smith, S.G.Sellings et al. // Analyst. - 1976. - Vol.103. - N8. - P. 1262-1264.
37. Dodd, M.C. The in vitro bacteriostatic action of some simpl Furan derivatives / M.C.Dodd, W.B.Stillman // J.Pharmac. exp. ther. - 1944. - N8. - P. 1-18.
38. Enrigues, M. Cromatografia en placadelgada de compuestes furanicos / M.Enrigues, I.Castro, M.Cabrera // Rev. JDIDCA. - 1983. - N 2. - P. 521-544.
39. Eyjolfsoon, R. Nitrofurantoin: particle size and dissolution / R.Eyjolfsoon // Drug Dev. Ind. Pharm. - 1999. - N1. - P. 105-106.
40. High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Furazolidone in Feed and Feed Premixcs / R.L.Smallidge, N.W.Roue, N.D.Wadgaonkar et al // J. Association of Officinal Analytical Chemists. - 1981.- Vol.64. - N5. - P. 1100-1104.
41. Horvath, G. Beitrage zur instrumentellen Analytic der Nitrofuranderivate, mit besonderer Berücksichtigung des Furidins / G.Horvath, G.Milch // Pharmaseutische Zenralhalle. Bd.- 1965. - T.104, Heft. 9/10. - P. 647-650.
42. Jgelten, V. Paper chromatographs of nitrofuran derivates / V.Jgelten // J.Chromatography. - 1966. - Vol.23. - N3 - P. 446-456.
43. Katogi, Y. Simultaneous determination of dantrolene and its metabolite, 5-hydroxydantrolene in human plasma high performance liquid chromatography / Y.Katogi, N.Tamaki, M.Adachi // J. of Chromatography. - 1982. - N228. - P. 404-408.
44. Курінна, Н.В. Спектрофотометричне визначення похідних 5-нітрофурану. Кількісне визначення фуразоліну та нітрофурилену / Н.В.Курінна // Фармац. журн.- 1971. - N1. - С. 37-43.
45. Liquid chromatography in pharmaceutical analysis. Determination of dantrolene sodium in a dosage form / S.J.Saxena, I.L.Honigberg, J.T.Stewart et al // J.Pharm.Sci. - 1977. - Vol.66. - N2. - P. 286-288.
46. Metabolic Degradation of the Nitrofurans / H.E.Paul, V.R.Ells, F.Kopko et al. // J. of Medical and Pharmaceutical Chemistry. - 1960. - Vol.2.- N6. - P. 563-584.
47. Nagato, T. Determination of nitrofurans in cultured fishes by High - Perfomance Liquid Chromatography / T.Nagato // Shokuhin Eiseigaki Jasshi. - 1982. - Vol.23. - N3. - P. 278-282.
48. Nakamura, K. Gaschromatography of Some Nitrofuran Derivatives / K.Nakamura, Y.Utsui, Y.Ninomiya // YAKUGAKU ZASSHI. - 1966. - Vol.86. - N5. - P. 404-409.
49. Narbutt-Merihg, A.B. Badanie Rozktapu Pochodnych 5-Nitrofuranu stosowanych Jako Srodki Lecznicze / A.B.Narbutt-Merihg, A.Weglowska // Acta Polon. Pharm. - 1980. - Vol.37. - N3. - P. 301-311.
50. Nitrofurandrugs as common subversive substrates of Trypanosoma cruzilipoamide dehydrogenase and trypanothione reductase / K.Blumenstiel, R.Schoneck, V.Yardley and all // Biochem. Pharmacol. - 1999. - Dec.; 58(11). - P. 1791-1799.
51. Pharmacopeia of the United States XXI. - New York. - 1985. - P. 452,734.
52. Pharmacopoea Hungarica.- 7 Ed. - Budapest, 1986. - Vol.11.- P. 1234.
53. Raman, C.R. Colorimetric determination of nitrofurantoin in dosage forms / C.R.Raman // Indian J. Pharm. - 1977. - Vol.39.- N4. - P. 83-85.
54. Robert, L. High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Furazolidone in Feed Premixcs / L.Robert, W.Norman // J. Assoc. of Anal.Chem. - 1981. - Vol.64. - N5. - P. 1100-1104.
55. Umar, M.T. Quatitative method for determining aminofurantoin / M.T.Umar, M.Mitard, J.W.Gordon // J.Pharm. Pharmacol. - 1968. - Vol.20. - N11. - P. 845-849.
56. Van der Kleyn, P. Determination of nitrofurantoin (Furadantine) and hydroxymet-hylnitrofurantoin (Uzfadyn) in plasma and wrine of by means of High - Perfomance Liquid Chromatographic / P.Van der Kleyn, T.B.Vree, Y.A.Hekster et al. // Journal of Chromatography. - 1979. - N62. - P. 110-116.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА

Часть II. Химические и физико-химические методы в количественном анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда

А.Б. Коноваленко, О.О. Новиков

Кафедра фармации БелГУ

В литературе приводятся предложения по предварительному восстановлению нитро-, нитрозо- и других соединений с последующим анализом по Кьельдалю, обеспечивающих достоверные результаты при аналитическом определении ароматических нитросоединений, производных гидразина, азотсодержащих гетероциклических соединений и др. [28]. Примером является модифицированная методика Кьельдаля для количественного определения производных 5-нитрофурана, основанная на предварительном восстановлении нитрогруппы кислотой йодистоводородной [38]. Методика отличается большой трудоемкостью и сложностью выполнения в присутствии возможных примесей.

Разработана методика количественного определения 5-нитрофуранов с использованием в качестве титранта раствора церия сульфата: анализируемый порошок 5-нитрофурана растворяли при нагревании в водном растворе натрия гидроксида, добавляли разбавленную кислоту серную и избыток водного раствора церия сульфата, кипятили, смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток церия сульфата оттитровывали иодометрическим способом. Относительная ошибка метода не превышает $\pm 0,6\%$ [54].

Для экспрессного определения содержания фурацилина в его растворах (1:5000) предложен иодометрический метод, на основании которого было разработано количественное определение фурацилина в субстанции и в лекарственных формах [11,22]. Недостатком метода является то, что для получения удовлетворительных результатов следует строго соблюдать соотношения количеств иода и фурацилина, так как большой избыток йода обуславливает возникновение и протекание побочных реакций.

Предложен способ определения производных 5-нитрофурана, заключающийся в нагревании анализируемого соединения до 100°C в 50% растворе кислоты серной и железа хлорида, прибавлении 3% растворов аминазина и метилпиридинийхлорида и титровании полученной смеси раствором натрия нитрита 0,05М [28].

Наличие имидного водорода в гидантоиновой группе соединений позволяет применить алкалометрические методики для определения соединений, содержащих эти группы (фурадонин, фурагин). Присутствие нитрофурановой группы в молекуле усиливает кислотные свойства имидного водорода, и в результате нейтрализации образуются достаточно стабильные соли щелочных металлов, постоянные даже в водных растворах. Так как растворы нитрофурановых соединений этого типа окрашены, алкалометрическое титрование в присутствии обычных цветных индикаторов, как, например, фенолфталеина, в данном случае невозможно [64]. Для определения этих соединений пригодными оказались электрохимические методы, как, например, потенциометрическое или кондуктометрическое титрование [22].

При проведении потенциометрического титрования, использующего скачкообразное изменение электродного потенциала в процессе титрования, важными моментами являются подбор оптимального для данной системы электрода, а также оптимальной среды [39].

Фармакопеей Скандинавии для количественного определения фурадонина предложена методика, основанная на титровании препарата в диметилформамиде с диоксаном раствором лития метилата в присутствии индикатора тимолового синего [61]. Этот же метод был принят Международной Фармакопеей [19]. Однако фиксирование точки эквивалентности по этому методу сопряжено со сложностью из-за накладки собственной окраски препарата.

Ацидиметрия применима для определения солей щелочных металлов гидантоиновых производных 5-нитрофурана, т.е. растворимых форм препаратов фурадонина и фурагина (применяемый в медицинской практике солафур). Установление точки эквивалентности лучше всего осуществлять потенциометрическим методом или методом высокочастотного титрования. Ошибка потенциометрического титрования не превышает $\pm 0,7\%$, а для высокочастотного метода - не более $\pm 1,5\%$ [25]. Однако данный метод возможно использовать только для определения нативных форм соединений.

В практике фармацевтического анализа все более широкое распространение получают физико-химические методы анализа, которые характеризуются специфичностью, высокой чувствительностью и воспроизводимостью результатов [2,3,32]. Для количественного определения производных 5-нитрофурана используют электрохимические, спектральные и хроматографические методы анализа [5,7,30,52].

Полярографические методики предложены различными авторами для определения количественного содержания миллиграммовых и сантиграммовых количеств фурацилина, фурадонина, фуразолидона водных растворах, в лекарственных формах, для определения растворимости этих препаратов в воде, для изучения динамики их выделения из организма, для определения нитрофуранов в бактериальных культурах, кормах, в волокнистых материалах медицинского назначения, для изучения метаболизма 5-нитрофуранов [10,13,56,57]. В приложении к Фармакопее США (1962 г.) предложено заменить спектро-фотометрические методики контроля чистоты фурадонина на полярографические в связи с большей чувствительностью [28]. Подробно полярографическое поведение нитрофуранов изучалось в Институте органического синтеза Академии наук Латвийской ССР, начиная с 1956 г. Основные теоретические результаты исследований изложены в ряде работ [14,32,35]. Кроме методов классической полярографии, для определения 5-нитрофурановых соединений использована также дифференциальная катодно-лучевая, проточно-инъекционная и дифференциально-импульсная полярография [9,43,63]. Вопросы полярографического определения препаратов 5-нитрофуранового ряда рассмотрены во многих статьях [48,49,51]. В работах отдельных авторов показана возможность количественного полярографического определения полупродуктов синтеза 5-нитрофуранов [34,46,59]. Однако, метод полярографии предполагает сложное аппаратное обеспечение и пробоподготовку. Кроме того, для достижения необходимой степени чувствительности требуется наличие металлического ртутного электрода, несмотря на токсичность ртути.

Разработаны методики потенциометрического определения 5-нитрофурановых препаратов на висмутовом, сурьмяном и стеклянном электродах в различных растворителях. Относительная ошибка методов не превышает $\pm 1\%$ [39]. Методы кондуктометрии и потенциометрии используются для фиксирования точек эквивалентности при различных способах титрования производных 5-нитрофурана [22].

За последние десятилетия спектроскопические методы заняли одно из ведущих мест в органическом анализе как средство идентификации и изучения структуры сложных молекул, а также как способ количественного определения органических веществ [17,24]. ИК-спектры 5-нитрофурановых соединений помимо частот, характерных для фуранового цикла, имеют также частоты, обусловленные валентными колебаниями нитрогруппы: симметричные частоты при $1340-1370\text{ см}^{-1}$, антисимметричные - при $1505-1535\text{ см}^{-1}$ [26].

УФ-спектры 5-нитрофурановых соединений на протяжении многих лет изучались рядом авторов [8,40]. Исследования электронных спектров 5-нитрофурановых соединений в основном проводились в двух направлениях. С одной стороны, изучались характерные особенности этих спектров, служившие основанием для уточнения строения соединений этого ряда, выяснения взаимного влияния различных функциональных групп в молекуле, характеристики сопряженной π -электронной системы в молекуле. Так, показано, что в спектрах производных 5-нитрофурана в растворе ацетона и этиленгликоля и в водном растворе диметилформамида происходит bathochromный сдвиг, зависящий от концентрации гидроксида калия, создаваемой в этих растворах [21]. Так как электронные спектры различных 5-нитрофурановых препаратов, имеющих одинаковое число винилиденовых групп в боковой цепи, отличаются друг от друга очень мало, то для идентификации препарата они неприменимы. Однако, наличие характерных максимумов в спектре неизвестного раствора может свидетельствовать о том, что в растворе содержится какой-то препарат 5-нитрофуранового ряда. При рациональном выборе среды и, в частности, добавки определенного количества щелочи в ряде случаев удается осуществить и идентификацию 5-нитрофурановых препаратов [28].

С другой стороны, изучение проводилось для создания удобных и надежных методик определения концентраций более широко применяющихся препаратов этого ряда в различных объектах [4,26]. Сравнивались возможности фотометрического и полярографического определения 5-нитрофуранов [15,53].

Широко использованы возможности УФ-спектрофотометрии. Работы авторов посвящены спектрофотометрическому определению производных 5-нитрофурана в лекарственных формах [1,6,29]. Так, количественное определение фурагина в таблетках рекомендуют проводить с использованием в качестве растворителя смеси диметилформамида и диоксана (1:1), измерение оптической плотности проводят при 403 нм. Относительная ошибка предложенной методики составляет $\pm 2,6\%$ [16]. Для извлечения фурацилина и фуразолидона из лекарственных форм предложено использовать растворитель диэтиленгликоль, фурадонина - этанол. Для измерения оптической плотности определенный объем полученных растворов разбавляется буферным раствором Бриттона-Робинсона, имеющим рН 10. При таком значении рН среды удается произвести не только количественное определение, но и идентификацию каждого из вышеуказанных производных 5-нитрофурана, так как их максимумы поглощения достаточно удалены друг от друга [67]. Разработана методика определения фуразолидона в присутствии некоторых примесей, которые могут загрязнять фуразолидон при его производстве [20]. УФ-спектрофотометрия как один из методов количественного определения препаратов производных 5-нитрофурана включена в зарубежные фармакопеи [41,45]. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой области использована для определения содержания фурацилина, фуразолидона, фурадонина, фурагина в объектах биологического происхождения [10,18,65]. Этот же метод использован для анализа 5-нитрофуранов в кормах [31]. Кроме перечисленных, существуют и другие ссылки об использовании УФ-спектрофотометрии в анализе соединений группы 5-нитрофурана [60,66]. Однако использование в аналитических целях УФ-области спектра требует высокой степени очистки проб от балластных соединений, что, зачастую, трудно достижимо.

Видимая область спектра также использована для анализа 5-нитрофуранов с применением различных цветореагентов. Так, предложено определение фурадонина в видимой области спектра по реакции образования комплекса с солями кобальта [44]. Предел обнаружения - 0,1 мг/50 мл. Разработана методика фотометрического определения 5-нитрофуранов по реакции их взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином [23]. Методика рекомендована для определения 5-нитрофуранов в лекарственных формах. Относительная ошибка определения составляет $\pm 4,23\%$. Описана методика количественного спектрофотометрического определения фурадонина в лекарственных формах, основанная на реакции взаимодействия его с мочевиной с образованием продукта жел-

того цвета. Оптическую плотность полученного окрашенного раствора измеряют при 400 нм [47]. Предложена методика количественного определения производных 5-нитрофуранового ряда основанная на реакции с гидросиламином гидрохлоридом в щелочной среде и взаимодействии образующейся кислоты гидроксамовой в солянокислой среде с железом (III) хлоридом [28]. Сообщают о возможности количественного фотометрического определения фурадонина основанном на использовании в качестве реагента раствора карбазола в кислоте серной [41].

Для количественного определения фурадонина, как в чистом виде, так и в объектах биологического происхождения, получил широкое распространение экстракционно-фотометрический метод, в основе которого лежит та же реакция взаимодействия его с 2,4-динитрофенилгидразином в кислой среде, в результате чего образуется 5-нитро-2-фурфурилиден-/2,4-динитро-/фенилгидразон, который после подщелачивания экстрагируют толуолом. Слой толуола, окрашенный в интенсивный голубой цвет, фотометрируют при длине волны 690 нм [33,62]. Экстракционно-фотометрический метод использован и в анализе фурацилина [37].

Существенным недостатком большинства фотометрических методик, предложенных для количественного определения 5-нитрофуранов, является то, что они отличаются большим количеством операций, окраски получаемых окрашенных соединений недостаточно стабильны. Так, в принятой ГФ X издания методике для количественного определения фурадонина, основанном на измерении светопоглощения окрашенных растворов, образующихся при взаимодействии его с водным раствором натрия гидроксида, оптическая плотность получаемого окрашенного раствора достигает максимального значения только через 20 минут, а стабильность его оптической плотности наблюдается в течение не более 4 минут [12].

В анализе 5-нитрофурановых соединений широко применялась колоночная хроматография на алюминия оксиде. Этим способом исследователи пытались освободиться от примесей, находящихся в таких нестандартных средах, как ткани организма, корма и др., и, зачастую, искажающих результаты количественного определения фурацилина и фуразолидона в этих объектах. Принцип метода сводится к тому, что диметилформаидный экстракт препарата пропускают через слой алюминия оксида, а затем 5-нитрофурановое соединение элюируют либо диметилформамидом (фуразолидон), либо спиртом (фурацилин). Такая обработка пробы обеспечивает наиболее корректные результаты при последующем количественном определении содержания препарата [36,58].

Описан метод количественного определения производных 5-нитрофурана в лекарственных формах с помощью жидкостного хроматографа ALC/GPC-201. Хроматографирование осуществляли в колонке, наполненной Lichrosorb RP 18, в качестве подвижной фазы использовалась смесь четыреххлористого углерода и диметилформамида, взятых в объемном соотношении 9:1 [55]. Гораздо чаще метод жидкостной хроматографии используется с целью количественного определения 5-нитрофурановых производных и их возможных его метаболитов в объектах биологического происхождения [27,42,50].

Таким образом, для целей количественного анализа соединений группы 5-нитрофурана предложен целый ряд методик, основанных на различных методах. Однако все они не лишены ограничений в использовании. Это определяет необходимость дальнейшей разработки альтернативных методик, пригодных для решения конкретных аналитических задач.

Литература

1. Анисимова, Л.Г. Фотометрическое определение фурацилина / Л.Г.Анисимова, О.А.Татаев, К.Н.Богдасаров // Фармация, 1967.- N 6. - С. 43-47.
2. А.С. SU 1122947 СССР 5 G 01 N 21/78. Способ определения гетероциклических азотсодержащих оснований / Э.В.Марек, И.В.Колмогорова, Л.П.Шевченко. - N3626809/23-04; Заявл. 18.07.83; Опубл. 07.11.84.- Бюл. N41.

3. А.С. SU 1695192 СССР А1 МКИ 5 G 01 N 21/78. Способ количественного определения гидантоина и его производных / А.С.Квач, И.П.Павлик, О.О.Новиков. – N 4771998/28-25 (151401); Заявл. 19.12.89; Оpubл. 30.11.91.- Бюл. N44.
4. А.С. SU 1695194 СССР А1 МКИ 5 G 01 N 21/73. Способ количественного определения лекарственных препаратов на основе производных 5-нитрофурана / А.С.Квач, И.П.Павлик, О.О.Новиков. - N 4782488/04 (008534); Заявл. 16.01.90; Оpubл. 30.11.91. - Бюл. N44.
5. А.С. SU 1697000 СССР А1 МКИ 5 G 01 N 31/20. Способ качественного определения производных 5-нитрофуранов / А.С.Квач, И.П.Павлик, О.О.Новиков. – N 4799352/04 (000529); Заявл. 02.04.90; Оpubл. 07.12.91. - Бюл. N45.
6. А.С. SU 1698716 СССР А1 МКИ 5 G 01 N 21/78, G 01 N 33/52. Способ количественного определения фурагина / А.С.Квач, О.О.Новиков, И.П.Павлик. - N 4767309/25 (136172); Заявл. 09.11.89; Оpubл. 15.12.91. - Бюл. N46.
7. А.С. SU 1786405 СССР А1 МКИ 5 G 01 N21/78. Способ количественного определения фурагина / А.С.Квач, О.О.Новиков, И.П.Павлик. - N 4875806/25 (104051); Заявл. 22.10.90; Оpubл. 07.01.93. - Бюл. N 1.
8. Буряк, В.П. Спектральные характеристики лекарственных средств, содержащих замещенный гетероатом кислорода в молекуле / В.П.Буряк // Фармацевтический журн. –1978 - N6. - С. 52-55.
9. Гавар, Р.А. Электрохимическое генерирование и изучение анион-радикалов нитрофуранового ряда: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.- Рига, 1967. – 22 с.
10. Гиллер, С.А. Динамика выделения из организма некоторых новых препаратов нитрофуранового ряда /С.А.Гиллер, Я.П.Страдынь, Н.С.Ратерберг // Изв. АН Латв. ССР. - 1959. - №3. - С. 107-114.
11. Государственная фармакопея СССР. - 9-е изд.- М., 1961. – 911 с.
12. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд.- М.,1968 - С. 319-326.
13. Горшевикова, Э.В. Полярографический метод определения соединений 5-нитрофуранового ряда в волокнистых материалах медицинского назначения / Э.В.Горшевикова, Л.Я. Павлиенко // Фармация. – 1981. - N 2. - С. 26-28.
14. Казанджиева, П. Применение полярографии при анализе лекарственных форм. I сообщение. Полярографическое определение хлорамфеникола и тилозина в комбинированных лекарственных формах / П.Казанджиева, Н.Ниньо, Й.Неделчев // Фармация. – 1986. - N 14. - С. 6-17.
15. Квач, А.С. Фотометрический метод оценки качества лекарственных средств группы 5-нитрофурана / А.С.Квач, И.П.Павлик, О.О.Новиков // Методы контроля лекарственных средств: Международ. науч. симп. (27-31 мая 1991 года).- Ашхабад, 1991. - С. 39.
16. Коваленко, Л.И. Количественное спектрофотометрическое определение фурагина и фурадонина / Л.И.Коваленко, М.К.Моралева // Некоторые проблемы биофармации и фармакокинетики /1-й Московский мед. ин-т. – М.,1972. - С. 80-81.
17. Коренман, И.М. Фотометрический анализ / И.М.Коренман. - М.: Химия, 1975. – 359 с.
18. Лейнь, В.В. Количественное определение препаратов нитрофуранового ряда в плазме крови у гинекологических больных с воспалительными процессами женских половых органов / В.В.Лейнь // Вопросы охраны материнства и детства. - Рига, 1972. - С.32-35.
19. Международная фармакопея. Том 3. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов / ВОЗ. – 3-е изд. – М., 1990. - С. 251.
20. Методы количественного определения N-(5-нитрофуруриден-2-(3-амино-2-оксазолидона) (фуразолидона) в присутствии некоторых примесей / С.А.Гиллер, В.Э.Эгерт, М.В.Шиманская и др. // Изв. АН Латв. ССР, сер. химия. - 1962. - N4.- С. 577-581.
21. Методы количественного определения 5-нитрофуранов. VII. Спектрофотометрическое определение / В.Э.Эгерт, С.А.Гиллер, А.А. Лиелгалве и др. // Изв. АН Латв. ССР, сер. химия. - 1963. - N5.- С. 531-540.
22. Методы аналитического определения соединений 5-нитрофуранового ряда / В.Э.Эгерт, Я.П.Страдынь, А.А.Лиелгалве и др. – Рига: Зинатне, 1968. - 174 с.
23. Моралева, М.К. Фотометрическое определение производных 5-нитрофурана с 2,4-динитрофенилгидразином / М.К.Моралева, Л.Е.Коваленко, О.А.Горелова // Некоторые проблемы биофармации, фармакокинетической чувствительности: Докл. науч. конф. / 1-й ММИ. – М., 1973. - С. 79-81.
24. Муравьев, И.А. Новая лекарственная форма фурагина и метод ее анализа / И.А.Муравьев, Л.В.Мелберг, В.А.Шидловска // Фармация. - 1976. - N2. - С. 15-16.
25. Новиков, О.О. Физико-химические методы в анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда, основных исходных и промежуточных продуктов их синтеза. I. Электрохимические методы / Рукопись депонир. в ВИНТИ, 10.08.99, № 2605-В99. – 10 с.
26. Новиков, О.О. Физико-химические методы в анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда, основных исходных и промежуточных продуктов их синтеза. II. Спектральные методы / Рукопись депонир. в ВИНТИ, 10.08.99, № 2606-В99. – 31 с.
27. Новиков, О.О. Физико-химические методы в анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда, основных исходных и промежуточных продуктов их синтеза. III. Хроматографические методы / Рукопись депонир. в ВИНТИ, 10.08.99, № 2607-В99. – 10 с.

28. Новиков, О.О. Фармацевтический и биофармацевтический анализ лекарственных препаратов 5-нитрофуранового ряда / О.О.Новиков, И.П.Павлик, Н.А.Алябьев. – Курск: Изд-во КГМУ, 1998. - 116 с.
29. Определение новокаина и фурацилина в многокомпонентной коллагеновой губке / Т.С.Дмитриенко, А.В.Суранова, А.И.Лутцева и др. // Фармация. - 1986. - N3. - С. 41-43.
30. Определение содержания фурагина и фурадонина в воздухе рабочей зоны производственных помещений.: Метод. указания / Сост.: Квач А.С., Новиков О.О., Павлик И.П.- М., 1990. - 7 с.
31. Погорелый, А.С. Фармакокинетика нитрофуранов у кур: Дис. ... канд. ветерин. наук. - Белая церковь, 1986. - 197 с.
32. Рейхман, Г.О. Полярографическое исследование нитропроизводных фуранового ряда: Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. - Рига, 1971. – 22 с.
33. Сонин, Б.В. К вопросу количественного определения фурацилина и фурадонина в организме крыс / Б.В.Сонин // Сборник научных работ Киргизского медицинского института. - 1965. - N36. - С. 157-162.
34. Страдынь, Я.П. Полярографическое окисление некоторых производных 5-нитрофурана, употребленных как медицинские химиотерапевтические средства / Я.П.Страдынь // Вестн. АН Латв. ССР, Сер. Химия. - 1959. - N12. - С. 71-78.
35. Страдынь, Я.П. Полярографическое изучение некоторых органических соединений: Автреф. дис. ... канд. хим. наук. - Рига, 1960. - 25 с.
36. Хроматополярографический метод разделения нитрофурановых соединений / В.Кемуля, Д.Сыбильская, И.К.Тутане и др. // Тез. докл. Всесоюз. симпозиума по методам анализа лек. средств, 15-17 дек. 1969. - Рига, 1969. - С. 54-55.
37. Шорманов, В.К. Экстракционно-фотометрическое определение фурацилина / В.К.Шорманов // Научные труды НИИ фармации. - 1992. - Т.30.- С. 45-47.
38. Эгерт, В.Э. Модифицированный метод Кьельдаля для определения производных 5-нитрофурафура / В.Э.Эгерт, М.В.Шиманская, С.А.Гиллер // Изв. АН Латв. ССР. - 1961. - N1. - С. 55-60.
39. Эгерт, В.Э. Методы количественного определения 5-нитрофуранов. IV. Потенциометрическое определение N-(5-нитрофурафуриден-2)-1 аминогидантоина (фурадонина) / В.Э.Эгерт, М.В.Шиманская, С.А.Гиллер // Изв. АН Латв. ССР, сер. химия. - 1962.- N1. - С. 32-39.
40. Эйдус, Я.А. Строение и спектры 5-нитрофуранов: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. - М., 1965. – 22 с.
41. Arzneibuch der DDR. - Berlin, 1985. – S. 322-327.
42. Aufreder, M.B. High-Performance Liquid Chromatographic Assay for Nitrofurantoin in Plasma and Urine / M.B.Aufreder, V.Hoener, M.Vore // Clinical Chemistry. - 1977. - Vol.23/ - N11. - P. 2207-2212.
43. Britton, H.F.S. The use of the antimonantimonous oxide electrode in the concentration of hydrogenous and potentiometric titrations The Prideaux-Ward inversal buffer mixtura / H.F.S.Britton, R.A.Robinson // J.Chem.Soc. - 1931. - N5. - P. 458.
44. Bult, A. De kobalt (II) amine-reaktie in de geneesmiddelanalyse / A.Bult, H.B. // Pharmaceutisch Weekblad. - 1974. - Vol.109. - N17. - P. 389-403.
45. Ceskoslovensky Lekopis.- Praha, 1987.- P.632.
46. Chodkowski, J. Polarography of nitrofurantoin derivatives / J.Chodkowski, D.Gralcuska-Ludvicka // Polish Journal of Chemistry (Formerly rozniki chemii). - 1980. - Vol.54. – N7. - P. 567-580.
47. Chowdary, K.P.R. A new spectrophotometric method for the estimation of nitrofurantoin / K.P.R.Chowdary, K.V.P.Murty // Indian J. Pharm. Sci. - 1984. - Vol.46. - N6. - P. 212-213.
48. Electrochemical, UV-visible and EPR studies on nitrofurantoin: nitro radical anion generation and its interaction with glutathione / L.J.Nunez-Vergara, J.C.Sturm, C.Olea-Azar and all. // Free Radic Res. - 2000. - N5. - P. 399-409.
49. Fogg, A.G. Heductive ampermetrik determination of nitrofurantoin and acetazolamide at a sessile mercury drop electrode using flow injection analysis / A.G.Fogg, A.B.Chawji // Analyst. - 1988.- Vol.113 - N5. - P. 727-730.
50. Georghiov, P.E. The chemistri of the chromotropik acid metod for the analisis of formaldehyde / P.E.Georghiov, C.K.J.Хо // Can. J. Chem. - 1989. - Vol.67. – N7. - P. 871-876.
51. Ghawji, A.B. Reduction in Size by Electrochemical Pre - treatment at High Negative Potentials of the Background Currents Obtained at Negative Potentials at Glassy Carbon Electrodes and its Application in the Reductive Flow Injection Amherometric Determination of Nitrofurantoin /A.B.Ghawji, A.G.Fogg // Analyst. - 1986. - Vol.111. N11. - P. 157-161.
52. Harrison, J. The spectrophotometric determination of nitrofurantoin in blood an urine / J.Harrison, D.A.Levis, R.J.Ancill // Analyst. - 1973. - N98. - P. 146.
53. Horvath, G. Beitrage zur instrumentellen Analytic der Nitrofuranderivate, mit besonderer Berücksichtigung des Furidins / G.Horvath, G.Milch // Pharmaseutische Zenralhalle. Bd.- 1965. - T.104, Heft. 9/10. - P. 647-650.
54. Кока, І.П. Титриметричне визначення деяких похідних нітрофурану та піримідину з використанням сульфату церію (IV) як окислювача / І.П.Кока // Фармац. журн. - 1982. - N3 - С. 53-55.

55. Liquid chromatography in pharmaceutical analysis. Determination of dantrolene sodium in a dosage form / S.J.Saxena, I.L.Honigberg, J.T.Stewart et al // J.Pharm.Sci. - 1977. - Vol.66. - N2. - P. 286-288.
56. Marciszewski, H. Polarographic determination 5-nitrofurans derivatives / H.Marciszewski // Dissertationes Pharm. - 1959. - N11. - P. 321-326.
57. Morales, A. Voltammetric behaviour of nitroderivatives of biological importance / A.Morales, R.Richter, M.J.Toral // Analyst. - 1987. - Vol.112. - N7. - P. 963-970.
58. Munoz, M.S. Sobre la determinacion espectrofotometrica de furazolidona on alimentos /on mezda on nitrofurazona on alimentos / M.S.Munoz // Anales Real Acad. Farm. - 1962. - N28. - P. 181.
59. Pasich, J. Oznaczanie furazolidonu metoda spectro-fotometryczna i polarograficzna / J.Pasich, M.Lehmann // Farmacia Polska. - 1959. - N19-20. - P. 321-326.
60. Pharmacopoeia of Japan. - Tokyo, 1973. - P. 534.
61. Pharmacopoea Nordica. - Denmark, 1963. - Vol.11. - P. 446.
62. Renal tubular transport of nitrofurantoin / J.A.Buzard, R.C.Bender, E.C.Nohle et al. // Amer J. Physiol. - 1962. - N202. - P. 1136-1140.
63. Surmann, P. Simultanbestimmung von Nitrofurantoin and Phenazopyridin in tabletton /P.Surmann, P.Aswakun // Arch. Pharm. - 1985. - Vol.318. - N1. - P. 14-21.
64. Veibel, S. Analytik organischer Verbindungen / S.Veibel. - Berlin, 1960. - 342 s.
65. Vignoli, L. Ultraviolet spectrophotometry of certain nitrated heterocyclic drags with trichomonacide properties / L.Vignoli // Bull Soc. Pharm. Marscille. - 1964. - Vol.13. - N49. - P. 45-53.
66. Wriach, J. Srectrophotometric determination of a mixture of nitrofurans of farmaceutical interest / J.Wriach // Jalenika Acta (Madrid). - 1960. - N13. - P. 415-421.
67. Zyzynski, W. Srectrophotometric determination of nitrofurfural derivatives in pharmaceuticals / W.Zyzynski //Acta Poloniae Pharmaceutica. - 1961. - N18. - P. 365-370.

УДК 547.722.5:615.07

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА

Часть III. Анализ лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда и их метаболитов в объектах биологического происхождения

О.О. Новиков, А.Б. Коноваленко

Кафедра фармации БелГУ

В комплексе исследований, связанных с биофармацевтическими и клиническими аспектами использования препаратов 5-нитрофуранового ряда, фармацевтическая химия дает возможность идентифицировать и количественно определять 5-нитрофурановые соединения и их метаболиты в организме, в биологических средах [7]. Для этого успешно применялось выделение 5-нитрофурановых препаратов и их метаболитов при помощи хроматографии или путем экстракции органическим растворителем [13,20,29,33,43].

В ранних работах, посвященных изучению 5-нитрофурановых препаратов в живом организме, определено незначительное количество 5-нитрофуранового препарата, выделяемого с мочой в неизменном виде. Концентрация препарата при контакте с живыми тканями, бактериальными культурами и энзимными системами быстро убывает, что может быть зарегистрировано только спектрофотометрическим или полярографическим путем [5,44]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при прохождении через организм животного некоторых простейших производных 2-нитрофурана значительная часть их выделяется с мочей в виде кислоты 5-нитропироглициновой [36]. При использовании хроматоспектрофотометрии среди продуктов метаболизма не были найдены 5-нитрофурурол и кислота 5-нитропироглициновая, однако их образование в незначительных количествах определено на основании факта, что 5-нитро-2-фурурилиденсемикарбазон может гидролизироваться в желудке [34]. Установленные факты дополняются и оспариваются рядом авторов [10,25,38,42].

Метаболизм лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда изучался с помощью хроматографии в тонком слое сорбента с УФ-детекцией, полярографии и флуориметрии [14,15,17]. Данные, полученные с помощью физико-химических методов анализа, вносят определенную ясность в вопрос о метаболизме нитрофурановых соединений в организме [9,21,35,41]. Однако, пока невозможно разрешить этот вопрос полностью, но работа в этом направлении продолжается [1,26].

Наиболее обстоятельные результаты по определению концентрации 5-нитрофурановых соединений в биологических объектах (моче, кале, крови, желчи и молоке подопытных животных) опубликованы в оригинальных работах [2,12]. Проведено определение в цельной крови животного концентрации препаратов 5-нитрофуранового ряда (фурацилина, фуразолидона, фуразолина, фурадонина и др.) микробиологическим способом [42]. Микробиологическим способом определяли концентрацию 5-нитрофуранового препарата также в молоке и желчи животных. Данные методики дают очень приближенные результаты или требуют дополнительного выделения и очистки 5-нитрофуранового соединения, что исключает их достоверность.

Рядом авторов были разработаны полярографические методики определения 5-нитрофуранов, отличающиеся более простой реализацией и не требующие выделения определяемого препарата [2,11,31,45]. Но полярографический метод не позволяет дифференцировать неизмененный 5-нитрофурановый препарат от его метаболита, сохранившего в своем составе нитрогруппу.

Во многих работах уделяется большое внимание пробоподготовке при анализе 5-нитрофурановых препаратов, которая состоит из их выделения и очистки извлечений. Последняя реализуется хроматографическими и экстракционными методами [3,8,16,19]. Так, фурадонин изолировали из мочи путем экстракции нитрометаном [23]. Одни авторы высказали предположение, что изолирование фурадонина из мочи может быть осуществлено также экстракцией его бензилдихлорметаном, хлороформом или этилацетатом. Другие авторы предлагают экстракцию 5-нитрофуранов из биологических объектов дихлорэтаном, раствором диметилформамида в дихлорэтаноле, смесью диметилформамида и этилацетата, взятых в объемном соотношении 1:1, толуолом. Не исключают замену дихлорэтана на гексан [18]. Однако мы опровергли эту возможность, т.к. им практически не удалось выделить 5-нитрофураны экстракцией в гексан [6].

В целом ряде работ при извлечении препаратов 5-нитрофуранового ряда из биологического материала их предварительно вводят во взаимодействие с различными реагентами непосредственно в биоматериале, а затем продукты реакции экстрагируют. Так, описана экстракционно-фотометрическая методика определения фурадонина в моче, основанная на экстракции хлороформом продуктов взаимодействия, содержащегося в моче фурадонина с бензэтония хлоридом [46]. Аналогичное решение предложено в другой работе, где при определении фурадонина в плазме, содержащийся в ней фурадонин реагирует с прибавляемым бензальдегидом при pH 4 и образующийся продукт реакции экстрагируют этилацетатом [30]. Согласно другой методике содержащийся в плазме крови фурадонин извлекают толуолом в виде продуктов взаимодействия его восстановленной формы с фенилгидразина гидрохлоридом [24,39].

Рядом авторов предложено количественно определять 5-нитрофураны в различных объектах биологического происхождения методом жидкостной хроматографии [21,22,30,40]. Хромато-графирование осуществлялось в колонках заполненных сорбентами Lichrosorb RP 18, Lichrosorb 10 RP 18, Bondopak C 18, целит 545. В качестве подвижной фазы использовали 5% водный раствор этанола; смесь этанола с ацетатным буфером, взятых в объемных соотношениях 1:1; раствор натрия фосфата 0,1М; раствор метанола 30%, приготовленный на растворе кислоты уксусной 0,5%; смесь метанола с натрия ацетатом в соотношении (20:80). Детекцию осуществляли путём измерения оптической плотности элюата при 254, 365, 375, 370 и 400 нм.

Определению производных 5-нитрофурана и их метаболитов в различных объектах биологического происхождения методом жидкостной хроматографии посвящен, кроме описанных, целый ряд работ [27,28,32,37]. Однако, все предлагаемые методики предполагают предварительную очистку извлечений из изучаемых объектов, сложное приборное оснащение и не обеспечивают экспрессность и селективность анализа 5-нитрофуранов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленного литературного обзора в трёх частях отчетливо вырисовываются две реально существующие проблемы, связанные с группой лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда. Во-первых, до настоящего времени отсутствовали адекватные методики как идентификации, так и количественного определения препаратов данной группы; существующие подходы к анализу 5-нитрофуранов явно устарели и не отвечают современному уровню разносторонних требований к ним. Так, с развитием биофармацевтических исследований особую важность приобретает определение чистоты лекарственных веществ в процессе производства лекарственных форм [4]. Во-вторых, на передний план выходит проблема обнаружения и количественного определения фармакологически активных соединений в биожидкостях с целью терапевтического мониторинга, что связано с дополнительными сложностями пробоподготовки, например, связанными с удалением белковых структур, мешающих детекции в ультрафиолетовой области спектра.

Все это может решаться различными способами, но, в любом случае, необходим набор альтернативных взаимозаменяемых методик с использованием разных методов анализа и формирование самого подхода к их разработке. Наши работы последних лет посвящены решению этой проблемы [7].

Литература

1. Байдер, Л.М. Свободнорадикальные стадии метаболизма 5-нитрофуранов / Л.М.Байдер, Т.О.Исиченко // Магнитный резонанс в биологии и медицине: Тез. докл. VIII Всесоюз. конф., Май 1990 г., Звенигород - Черноголовка, 1990.- С. 19.
2. Гиллер, С.А. Динамика выделения из организма некоторых новых препаратов нитрофуранового ряда /С.А.Гиллер, Я.П.Страдынь, Н.С.Ратерберг // Изв. АН Латв. ССР. - 1959. - №3. - С. 107-114.
3. Коренман, И.М. Экстракция в анализе органических веществ /И.М.Коренман. - М.: Химия, 1977. - 200 с.
4. Лебеденко, В.Я. Влияние микрокапсулирования на скорость высвобождения лекарственных препаратов / В.Я.Лебеденко // Матер. IV Всерос. съезда фармац. - Воронеж, 1981. - С. 42.
5. Модифицированный спектрофотометрический метод определения солафура в биологических жидкостях / А.С.Берлянд, А.З.Книжник, Н.А.Плесская и др. // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств: Тез. докл. Респ. науч. конф., Харьков, 3-5 сент. 1981 г. - Харьков, 1981. - С. 205-206.
6. Новиков, О.О. Экстракция фурадонина и фурагина из водных растворов органическими растворителями в зависимости от рН среды / О.О.Новиков, А.С.Квач, И.П.Павлик // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармации: Матер. конф. - Курск, 1990. - С. 87.
7. Новиков, О.О. Фармацевтический и биофармацевтический анализ лекарственных препаратов 5-нитрофуранового ряда / О.О.Новиков, И.П.Павлик, Н.А.Алябьев. - Курск: Изд-во КГМУ, 1998. - 116 с.
8. Применение проточносекторфотометрической кюветы для спектро-фотометрического анализа / А.С.Квач, И.В.Вишневицкий, О.О.Новиков и др.// Биофизические аспекты экологических исследований. - Курск, 1993. - С. 70.
9. Сонин, Б.В. К вопросу количественного определения фурацилина и фурадонина в организме крыс / Б.В.Сонин // Сборник научных работ Киргизского медицинского института. - 1965. - N36. - С. 157-162.
10. Сонин, Б.В. Всасывание, распределение, биотрансформация и выделение производных 5-нитрофурана в животном организме /Б.В.Сонин //Фармакология и токсикология. - 1968. - N1. - С. 116-120.
11. Страдынь, Я.П. Полярографическое окисление некоторых производных 5-нитрофурана, употребленных как медицинские химиотерапевтические средства / Я.П.Страдынь // Вестн. АН Латв. ССР, Сер. Химия. - 1959. - N12. - С. 71-78.
12. Страдынь, Я.П. Полярографическое изучение некоторых органических соединений: Автреф. дис. ... канд. хим. наук. - Рига, 1960. - 25 с.
13. Тарасов, В.В. Хроматографическое определение фурановых соединений в биологическом материале / В.В.Тарасов. - Ташкент, 1985. - 34 с.

14. Флюорометрический метод определения нитрофурановых препаратов в биопробах / А.К.Демс, Н.М.Сухова, Г.С.Степиньин и др. // Люминисцентный анализ в медико-биологических исследованиях. - Рига, 1983. - С. 69-72.
15. Хроматоспектрофотометрический метод количественного определения фурагина в биологических объектах / М.Я.Паберза, В.Я.Паринов, А.П.Гилев и др. // Хим.-фармац. журн. - 1979. - N5. - С. 108-111.
16. Abjean, J.P. Planar chromatography for the multiclass, multiresidue screening of chloramphenicol, nitrofurantoin and sulfonamide residues in pork and beef / J.P.Abjean // J. AOAC Int. - 1997. - Jul-Aug.; 80(4) - P. 737-740.
17. Absorption, distribution and excretion of Nitrofurantoin compounds / A.Takau, Y.Nakashima, E.Simizw et al // Chemotherapy. - 1974. - Vol.23. - N7. - P. 1165-1170.
18. Agnes, L.M. Liquid Chromatographic Determination of Carbadox, Desoxycarbadox and Nitrofurantoin in Pork Tissues / L.M.Agnes, A.N.Glorge // J.Association of Official Analytical Chemists. - 1984. - Vol.67. - N5. - P. 958-962.
19. Angelini, N.M. Liquid chromatographic determination of residues in bovine muscle tissues / N.M.Andelini, O.D.Rampini, H.Mugica // J. AOAC Int. - 1997. - May-Jun; 80(3). - P. 481-485.
20. A screening method for determination nitrofurantoin residues in animal tissues / J.J.Ryan, Y.C.Lee, J.A.Dupont et al // J.Assoc. of Anal.Chem. - 1975. - N58. - P. 1227.
21. Aufrere, M.B. Reductive metabolism of nitrofurantoin / M.B.Aufrere, B.Hoener, M.Vore // Pharmacologist. - 1977. - Vol.19. - N2. - P. 160.
22. Bender, C.R. Nitrofurantoin Estimation in Urine with the Aid of Chromatography / C.R.Bender, G.E.Nohle, F.M.Paul // Clinical Chemistry. - 1956. - Vol.2. - N6. - P. 420-426.
23. Burmicz, J.S. An ultraviolet Spectral and Polarographic Study of Nitrofurantoin, a Urinary - tract Antibiotic / J.S.Burmicz, S.W.Franclin // Analyst. - 1976. - Vol. 1. - N10. - P. 1262-1264.
24. Buzard, J.A. Colorimetric Determination of Nitrofurazone, Nitrofurantoin and Furazolidone in Plasma / J.A.Buzard, D.M.Vrablic, M.F.Paul // Antibiotics and Chemotherapy. - 1956. - N6. - P. 702.
25. Conklin, J.P. Excretion of nitrofurantoin in dog hepatic bile / J.P.Conklin, D.L.Wagner // Br. J. Pharmac. - 1971. - Vol.43. - N5. - P. 140-150.
26. Conhlin, J.P. Further studies on nitrofurantoin excretion in dog hepatic bile / J.P.Conhlin, R.J.Sobers, D.L.Wagner // Br.V. Pharmac. - 1973. - N48. - P. 273-277.
27. Determination of Furazolidone in Pig and Poultry Feeds by High - Performance Liquid Chromatography / A.D.Jones, E.C.Smith, S.G.Sellings et al. // Analyst. - 1976. - Vol.103. - N8. - P. 1262-1264.
28. Determination of nitrofurantoin, furazolidone in milk by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection / D.T.Galeano, C.A.Guiberteau, V.M.I.Acedo and all // J. Chromatogr. A. - 1997. - Mar. 14; 764(2). - P. 243-248.
29. High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Furazolidone in Feed and Feed Premixes / R.L.Smallidge, N.W.Roue, N.D.Wadgaonkar et al // J. Association of Official Analytical Chemists. - 1981. - Vol.64. - N5. - P. 1100-1104.
30. Katogi, Y. Simultaneous determination of dantrolene and its metabolite, 5-hydroxydantrolene in human plasma high performance liquid chromatography / Y.Katogi, N.Tamaki, M.Adachi // J. of Chromatography. - 1982. - N228. - P. 404-408.
31. Marciszewski, H. Polarographic determination 5-nitrofurantoin derivatives / H.Marciszewski // Dissertationes Pharm. - 1959. - N11. - P. 321-326.
32. Mason, W.D. Analysis of nitrofurantoin in human plasma by high pressure liquid chromatography / W.D.Mason, J.D.Conclin // Anal. Lett. - 1987. - Vol.20. - N4. - P. 617-626.
33. Mattor, G.L. Improved nitromethane - Hyamine method for the chemical determination of nitrofurantoin in whole blood / G.L.Mattor, I.J.Mc.Gilveray, C.Charette // Clin. Chem. - 1970. - N16. - P. 820.
34. Metabolic Degradation of the Nitrofurans / H.E.Paul, V.R.Ells, F.Kopko et al. // J. of Medical and Pharmaceutical Chemistry. - 1960. - Vol.2. - N6. - P. 563-584.
35. Metabolic and photochemical Hydroxylation of 5-Nitro-2-furancarboldehyde Derivatives / J.Olivard, G.M.Rose, G.M.Klein et al // Journal of Medicinal Chemistry. - 1970. - Vol.19. - N5. - P. 729-731.
36. Metabolism of the nitrofurans. I. Ultraviolet absorption studies of urinary end products after administration / H.E.Paul, F.L.Austin, M.F.Paul et al // J. Biol. Chem. - 1949. - N180. - P. 345.
37. Nagato, T. Determination of nitrofurans in cultured fishes by High - Performance Liquid Chromatography / T.Nagato // Shokuhin Eiseigaki Jasshi. - 1982. - Vol.23. - N3. - P. 278-282.
38. Paul M.F. Renal excretion of nitro-nitrofurantoin (Furadantin) / M.F.Paul, R.C.Bender, E.G.Nohle // Am J.Physiol. - 1959. - N197. - P. 580-584.
39. Renal tubular transport of nitrofurantoin / J.A.Buzard, R.C.Bender, E.C.Nohle et al. // Amer J. Physiol. - 1962. - N202. - P. 1136-1140.
40. Roseboom, H. The determination of nitrofurantoin and some structurally related drugs in biological fluids by high pressure liquid chromatography / H.Roseboom, H.A.Koster // Analytica Chimica Acta. - 1978. - N101. - P. 359-365.
41. Streeter, A.J. Oxidative Metabolites of 5-Nitrofurans / A.J.Streeter, T.R.Krueger, B.S.Hoeher // Pharmacology. - 1988. - N36. - P. 283-288.

42. Studies on the Distribution and Excretion of Certain Nitrofurans / M.F.Paul, H.E.Paul, R.C.Bender et al. // Antibiotics and Chemotherapy. - 1960. - Vol.10. - N5. - P. 287-302.
43. Thorpe, V.A. Sample Preparation of Carbadox, Furazolidone, Nitrofurazone and Ethopabate in Medicated Feeds for High - Performance Liquid Chromatographic / V.A.Thorpe // J. Association of Official Analytical Chemists. - 1980. - Vol.63. - N5. - P. 981-984.
44. Untersuchungen zur Kinetik von Nitrofurantoin (Nitrofurantin (R)) in der normalen Schwangerschaft, bei Gestosen, Pyelonephritis und unter der Geburt / H.Noschel, S.Sohroder, K.H.Eichhorn und alle // Pharmazie. - 1982. - Vol.37. - N3. - S. 204-205.
45. Vachalkova, A. Polarographic testing of carcinogenicity of some chemotherapeutics / A.Vachalkova, L.Novotny // Neoplasma. - 1997. - 44(6). - P. 389-394.
46. Zaaz, B. Determination of N-(5-Nitrofururylidene) 1-aminohydantoin in urine / B.Zaaz // Scandinavian J.Clin.Lab.Investigation. - 1958.- N10. - P. 432-434.

НЕКОТОРЫЕ УСЛОВИЯ НАСТУПЛЕНИЯ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА ПРОДАЖУ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.А. Внукова

Белгородский государственный университет

В современном Российском законодательстве имеются определения фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных товаров. Введение этих понятий направлено на защиту интересов потребителей и производителей оригинальных лекарственных препаратов. Однако само по себе наличие определений не может поставить барьер перед появлением на рынке фальсифицированных и контрафактных лекарственных средств. Здесь необходимо использовать предусмотренные законом меры юридической ответственности «как одну из форм государственно-принудительного воздействия на нарушителей норм права, заключающуюся в применении предусмотренных законом санкций – мер ответственности, влекущих для них дополнительные неблагоприятные последствия»[1]. В рамках данного исследования будут затронуты вопросы применения мер гражданско-правовой ответственности, как одного из способов защиты нарушенных прав и интересов пострадавших лиц.

Гражданско-правовая ответственность состоит «во взыскании судом с правонарушителя в пользу потерпевшего имущественных санкций»[2], это «негативная реакция на гражданское правонарушение»[3]. Применение мер гражданско-правовой ответственности имеет целью, прежде всего, восстановить для потерпевшей стороны то положение, которое имело место до совершения нарушения (например, возмещение причиненных убытков – ст.15 ГК РФ).

В Федеральный Закон №86-ФЗ от 22.06.1998 «О лекарственных средствах» в 2004 году было введено определение фальсифицированного лекарственного средства – как лекарственного средства, сопровождаемого ложной информацией о составе и (или) производителе лекарственного средства (ред. ФЗ от 22.08.2004 №122-ФЗ – далее ФЗ «О лекарственных средствах»).

Пункты 1 и 4 ст.31 указанного закона содержат запрет продажи фальсифицированных лекарственных средств, а также лекарственных средств, являющихся незаконными копиями лекарственных средств зарегистрированных в Российской Федерации. Мы считаем, что под незаконными копиями лекарственных средств следует понимать контрафактную продукцию[4]. Статья 31 помещена в гл.VII «Оптовая торговля лекарственными средствами». Поэтому логично предположить, что закон запрещает именно оптовую продажу фальсифицированных и контрафактных лекарственных средств. Тогда статья такого же содержания должна быть помещена и в гл. VIII «Розничная торговля лекарственными средствами», однако законодатель этого не сделал.

Статья 20 ФЗ «О лекарственных средствах» содержит запрет ввоза на территорию Российской Федерации лекарственных средств, являющихся подделками или незаконными копиями зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств. Однако, в нём отсутствует запрет производства, изготовления фальсифицированных и контрафактных лекарственных средств, розничной продажи.

Мы же считаем, что логичнее было бы не перечислять на каких конкретных этапах оборота лекарственных средств недопустимо совершать операции с фальсифицированными и контрафактными лекарственными средствами, а внести дополнение в ст.5 ФЗ «О лекарственных средствах», указав, что в Российской Федерации не допускается оборот фальсифицированных и незаконных копий лекарственных средств.

Рассмотрим отдельно вопросы гражданско-правовой ответственности, за продажу фальсифицированных и контрафактных лекарственных средств.

Согласно требованиям ст.469 ГК РФ продавец обязан передать покупателю товар надлежащего качества. Причем, для лекарственных средств должна быть применена ст.4 Закона РФ от 07.02.1992 г. N 2300-1 «О защите прав потребителей» (в ред. Федерального закона от 02.11.2004 N 127-ФЗ) (далее Закон РФ «О защите прав потребителей»), согласно требованиям которой, если законами или в установленном ими порядке (в частности стандартом) предусмотрены обязательные требования к качеству товара, то продавец обязан передать потребителю товар, соответствующий этим требованиям. Качественное лекарственное средство согласно требованиям ст.4 ФЗ «О лекарственных средствах» – лекарственное средство, соответствующее государственному стандарту качества лекарственных средств. Таким образом, покупателю должно быть передано лекарственное средство, соответствующее стандарту качества.

1 июля 2003 года вступил в силу Федеральный закон РФ от 27 декабря 2002 г. N 184-ФЗ "О техническом регулировании" (далее по тексту - ФЗ «О техническом регулировании»), направленный на либерализацию российской экономики. Государство теперь устанавливает только обязательные требования безопасности продукции. Все остальное является добровольным для применения и направлено на повышение конкурентоспособности продукции. В "Технические регламенты" - особый, новый для Российской Федерации тип документов, вводятся требования безопасности, которые будут обязательны к исполнению, тогда как все остальные станут добровольными. В ФЗ "О техническом регулировании" заложен принцип презумпции соответствия: если изготовитель выпускает продукцию и заявляет, что она произведена в соответствии с национальным стандартом, то эта продукция выпускается в соответствии с требованиями технического регламента.

В соответствии с ФЗ "О техническом регулировании" все полезные свойства товара (в нашем случае лекарственных средств) будут оцениваться самими потребителями и регулироваться рыночными механизмами с использованием добровольных стандартов и схем подтверждения соответствия. Однако, мы считаем, что в отношении лекарственных средств такой подход не применим, потому что так как лекарственные средства не могут рассматриваться как обычный товар.

Потребитель не в состоянии оценить ни безопасность, ни терапевтические свойства лекарственных средств. Поэтому все требования к ним должны носить обязательный характер, а не быть добровольным национальным стандартом или добровольной сертификацией лекарственных средств. Поэтому должны функционировать целые системы обеспечения качества лекарственных средств, основанные на стандартах профессиональной деятельности.

Ключевым моментом ФЗ "О техническом регулировании" является понятие подтверждения соответствия. Объектом такого подтверждения является только продукция. Процедуру процесса подтверждения соответствия устанавливает ст. 24 ФЗ «О техническом регулировании». Оно должно происходить в соответствии с техническим регламентом. Пред-

полагается, что обязательное подтверждение соответствия будет происходить непосредственно перед моментом начала обращения продукции на рынке. Другими словами, обязательное подтверждение соответствия не будет вторгаться в сферу производства. Однако по причинам, изложенным выше, мы считаем, что для гарантированной безопасности и терапевтического эффекта лекарственного средства комплексная оценка соответствия используемых материалов и процессов должна осуществляться на всех этапах от его разработки до реализации в аптеке, а не на последнем этапе.

Основным законом, который регулирует отношения, возникающие между потребителями и изготовителями, исполнителями, продавцами при продаже товаров (в данном случае лекарственных средств), устанавливает права потребителей на приобретение товаров надлежащего качества и безопасных для жизни, здоровья и имущества потребителей, а также определяет механизм реализации этих прав, является Закон РФ «О защите прав потребителей».

Большое количество лекарственных средств, потребляемых нашими гражданами, производится за рубежом. В этой связи особенно возникал вопрос о неурегулированности этим законом отношений с участием иностранных изготовителей и отечественных потребителей.

Если страна-изготовитель имеет специальное законодательство о защите прав потребителей, аналогичное российскому, то проблем, по идее не должно возникать. Однако в законодательных актах ряда государств отсутствуют специальные гарантии прав потребителей (даже в рамках СНГ специальное законодательство о защите потребительских прав отсутствует в Азербайджане, Армении, Таджикистане, Туркменистане, Узбекистане).

Существовавшая неурегулированность этих вопросов в Законе РФ «О защите прав потребителей», приводила к невозможности защищать права российских потребителей импортных лекарственных средств, сводила к декларации прогрессивные положения законодательства РФ о потребительских правах. Как, например, реально можно предъявить претензии по поводу качества товара к иностранному производителю с применением к нему всех санкций, предусмотренных Законом РФ, но не содержащихся в законодательстве других стран?

Провозглашаемая законом возможность эффективно защитить права потребителей от нарушений со стороны любого предпринимателя, вне зависимости от места его нахождения, фактически не предусматривала реальных рычагов воздействия на них в случае их нахождения за пределами РФ. Ссылка на применение в возникших ситуациях международных договоров (ст. 2), также не решала проблемы.

Для решения этой проблемы предлагалось пойти по пути введения ответственности Российской Федерации за качество импортируемых товаров, по крайней мере – «ввозимых по линии государственных закупок, в централизованном порядке, прошедших государственный контроль и сертификацию качества»[5]. Предлагался и другой путь решения – разработка и принятие, хотя бы в рамках СНГ, модельного закона о защите потребительских прав, который был бы ратифицирован и применялся всеми его участниками.

Однако законодатель пошел по другому пути.

Федеральным законом от 21.12.2004 N 171-ФЗ в Закон РФ «О защите прав потребителей» были внесены существенные дополнения и изменения. Прежде всего, введена ответственность импортеров за качество товаров. Теоретически, за качество товара (в рамках данного исследования - лекарственных средств) отвечают производители. Но что делать, если на территории России нет представительства иностранного изготовителя? Новая редакция закона вводит механизм решения этой проблемы (хотя и довольно громоздкой). Правительство РФ будет утверждать перечень иностранных товаров, за качество которых в России никто официально не отвечает. Претензии по ним можно будет предъявлять тем, кто их в Россию ввез. То есть за надлежащее качество подавляющего большинства иностранных лекарственных средств, ввезенных в Россию, будут отвечать лица, занимающиеся импортом лекарств.

Закон РФ «О защите прав потребителей» в прежней редакции предусматривал возможность предъявления требований по поводу некачественного товара, в частности, лекарственных средств, прежде всего к продавцу. Тогда как качество упаковок фальсифицированных лекарственных средств таково, что даже опытный провизор не может отличить оригинальный препарат от подделки. В качестве альтернативы предусматривалась возможность предъявить требования к изготовителю товара, либо к организациям, выполняющим их функции (ст. 18).

В соответствии с разделом 4 "Отраслевого стандарта "Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения. ОСТ 91500.05.0007-2003", утвержденного Приказом Минздрава РФ от 04.03.2003 г. N 80 (в ред. от 23.08.2004 г.), не подлежат приемке лекарственные препараты с истекшими сроками годности, не соответствующие требованиям к качеству, стандартам и без документов, удостоверяющих их качество. П. 75 "Правил продажи отдельных видов товаров", утвержденных Постановлением Правительства РФ от 19.01.98 г. N 55 (в ред. от 12.07.2003 г.), уточняет, что проверка качества товара должна проводиться исключительно по внешним признакам. Таким образом, проведение каких-либо экспертиз при приемке лекарств в аптеке не требуется. Действующие нормативные правовые акты, не вменяя в обязанность розничному продавцу проводить контроль качества лекарственных средств с привлечением контрольно-аналитических лабораторий, указывали в качестве основного ответственного за качество лекарственных средств лица - продавца.

Новая редакция Закона РФ «О защите прав потребителей» внесла существенные коррективы в это положение. Теперь в соответствии со ст.13 за нарушение прав потребителей ответственность, предусмотренную законом или договором, несет, прежде всего, изготовитель. Кроме изготовителя, к ответственности могут быть привлечены: исполнитель, продавец, уполномоченная организация или уполномоченный индивидуальный предприниматель или импортер.

Впервые в закон введено понятие уполномоченной изготовителем (продавцом) организации или уполномоченного изготовителем (продавцом) индивидуального предпринимателя как организации, осуществляющей определенную деятельность, или организации, созданной на территории Российской Федерации изготовителем (продавцом), в том числе иностранным изготовителем (иностраным продавцом), выполняющей определенные функции на основании договора с изготовителем (продавцом) и уполномоченной им на принятие и удовлетворение требований потребителей в отношении товара ненадлежащего качества.

Важным дополнением в ст.10 ФЗ «О защите прав потребителей» является объем необходимой и достоверной информации о товаре (в рассматриваемом случае лекарственном средстве), которую изготовитель (исполнитель, продавец) обязан своевременно предоставлять потребителю для обеспечения возможности правильного выбора. Изготовитель (продавец) лекарственного средства обязан своевременно предоставить потребителю информацию, а именно, адрес (или место нахождения), фирменное наименование изготовителя или продавца, или уполномоченной организации, или уполномоченного индивидуального предпринимателя, или импортера. Приняты и другие важнейшие изменения в ФЗ «О защите прав потребителей», которые выходят за рамки данного исследования.

Однако, если мы говорим об ответственности за качество лекарственного средства, то необходимо отметить, что ст.18 «ФЗ «О защите прав потребителей», устанавливает условия наступления ответственности и возможные действия в случае продажи товара ненадлежащего качества. В ст.4 закона определено, что если законами или в установленном ими порядке, предусмотрены обязательные требования к товару, то продавец обязан передать потребителю товар, соответствующий этим требованиям. Таким образом, данный нормативный акт содержит отсылку к специальному закону. В рассматриваемом случае таким законом является ФЗ «О лекарственных средствах».

В ст.4 ФЗ «О лекарственных средствах» определено, что качество лекарственных средств - соответствие лекарственных средств государственному стандарту качества лекарственных средств. Однако, далее в этой статье дается определение недоброкачественного лекарственного средства как лекарственного средства, пришедшего в негодность, и (или) лекарственного средства с истекшим сроком годности. Таким образом, ФЗ «О лекарственных средствах» определяет, что недоброкачественным лекарственное средство может стать только вследствие нарушений, связанных с условиями и сроками хранения лекарственного средства.

Продукция, же реализуемая под видом известных потребителям торговых марок лекарственных средств, вводящая потребителя в заблуждение относительно ее качества и потребительских свойств, произведенная с нарушением технологии производства, установленных санитарных норм, либо имеющая любые другие отклонения от государственного стандарта качества и наносящая (или могущая нанести) ущерб добросовестному производителю и потребителям – фальсифицированная продукция и не относится к недоброкачественным лекарственным средствам. Таким образом, в соответствии со сказанным, в случае продажи фальсифицированного лекарственного средства потребитель не может требовать наступления последствий, предусмотренных ст. 18 Закона РФ «О защите прав потребителей», а именно, замены его на аналогичное качественное лекарственное средство, или замены на товар аналогичного действия с соответствующим перерасчетом покупной цены, или отказаться от исполнения договора купли-продажи и потребовать возврата уплаченной за товар денежной суммы. Поэтому мы предлагаем название ст.18 Закона РФ «О защите прав потребителей» сформулировать следующим образом: «Последствия продажи товара ненадлежащего качества и фальсифицированного товара». Пункт 1 ст.18 изложить в следующей редакции: «Потребитель, которому продан товар ненадлежащего качества, если оно не было оговорено продавцом, или фальсифицированный товар вправе по своему выбору потребовать...»

Таким образом, в рамках данной работы мы рассмотрели некоторые новейшие изменения в Российском законодательстве, которые затрагивают вопросы наступления гражданско-правовой ответственности за реализацию фальсифицированных и некачественных лекарственных средств.

Используемая литература:

1. Грибанов В.П. «Ответственность за нарушение гражданских прав и обязанностей» М., 1973, с.38-39.
2. Гражданское право: В 2 т. Том 1: Отв. ред. проф. Е.А.Суханов – М.: Издательство БЕК, 2000.- с.431.
3. «Советское гражданское право»: Учебник. В 2-х томах. Т.1/ Под ред. О.А. Красавчикова, М.: Высш. шк., 1985, с.502.
4. Внукова В.А., К вопросу о соотношении понятий фальсифицированные и контрафактные лекарственные средства, данный сборник.
5. Корнилов Э.Г. «Защита прав потребителей при рассмотрении гражданских дел в судах общей юрисдикции» автореферат кандидатской диссертации diss. rsl. ru. 2002.

УДК 636.085.14

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ РАСТЕНИЙ БЕЛГОРОДСКОЙ ФЛОРЫ

*В.И. Дейнека¹, А.А. Шапошников², Л.А. Дейнека¹,
О.А. Сорокопудова³, П.П. Федлюк⁴*

¹Кафедра неорганической химии, ²Кафедра биохимии и фармакологии,

³Ботанический сад Белгородского государственного университета,

⁴ООО «Фармпромсож», Белгородская область

К эссенциальным жирным кислотам (ЭЖК) относят жирные кислоты, не синтезируемые в организме человека и животных, но необходимые для их функционирования. В справочном издании /1/ к ЭЖК относят линолевую (9-цис,12-цис-октадекадиеновую),

линоленовую (точнее α -линоленовую - 9-*цис*,12-*цис*,15-*цис*-октадекатреновую) и арахидоновую (5-*цис*,8-*цис*,11-*цис*,14-*цис*-додекатетраеновую) кислоты, хотя последняя кислота является, строго говоря, метаболитом линолевой кислоты в организме человека и животных /2/:

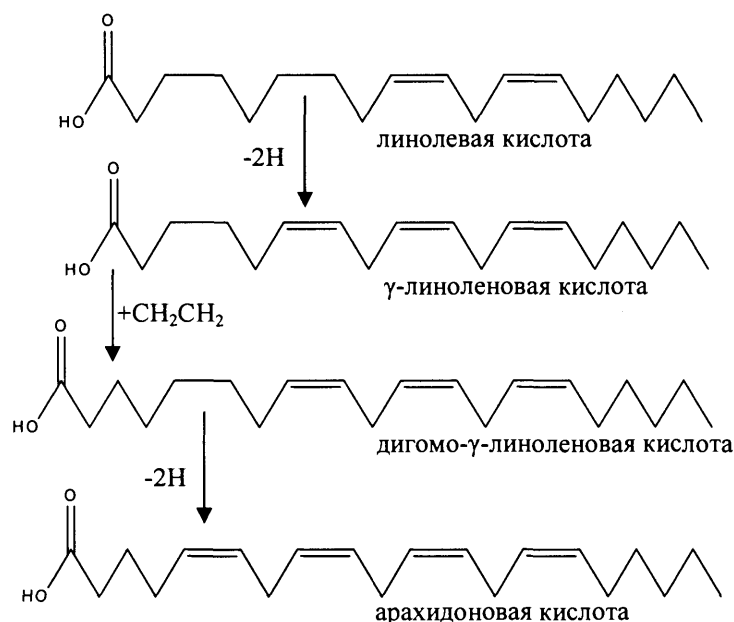


Схема биосинтеза ω -6 жирных кислот

Каждый из переходов между кислотами осуществляется по сложному механизму. Так образование γ -линоленовой кислоты (ГЛК) в организме зависит от активности фермента дельта-6-десатуразы, которая ослабляется под действием множества факторов /3/. Вероятно, поэтому к ЭЖК иногда относят и ГЛК и дигомо- γ -линоленовую /4/. ГЛК в последнее время уделено большое внимание, сказавшееся в частности в том, что начат выпуск ряда биологически активных добавок, обогащенных производными данной кислоты.

Вторым важным аспектом липидной тематики, вызвавшим огромный интерес исследователей в последнее время, стало обнаружение особой биологической активности производных жирных кислот с конъюгированными двойными связями.

Линолевая кислота, как эссенциальная, необходима организму животных. Однако, тревожное учащение случаев злокачественной меланомы в Австралии начиная с 1974 года напрямую связывали с присутствием полиненасыщенных жирных кислот в клетках кожи /5/. Полиненасыщенные жирные кислоты легко окисляются под действием УФ-излучения, образуя свободные радикалы. Эти радикалы, разрушая клеточную ДНК, приводят к нарушению регуляции обмена веществ в клетках. Причем, если в этом случае в качестве инициатора раковых заболеваний можно считать солнечный свет, то причину 40% ножных меланом, приходящихся на ступни, трудно связывать с действием солнца /6/. Поэтому кажется обоснованным предположение о том, что полиненасыщенные кислоты вызывают раковые заболевания /7/. По крайней мере хорошо известно, что полиненасыщенные жирные кислоты (включая линолевую кислоту – основную кислоту традиционного для нашего региона подсолнечного масла) подавляют иммунную систему /8, 9/. Но «небольшое» изменение строения молекулы линолевой кислоты – смещение двойных связей до сопряжения, - приводит к появлению антиканцерогенных свойств /10, 11, 12/.

Некоторые аспекты биологической активности ГЛК и сопряженных полиеновых кислот

ГЛК благодаря превращению в простагландин PGE1 проявляет противовоспалительную активность, препятствует образованию тромбов, препятствует размножению новообразований, влияет на липидный обмен /3/, способствует релаксации мягких тканей (smooth muscle) и расширению сосудов. Кроме того, наряду с другими важнейшими ЭЖК ГЛК является важнейшим компонентом фосфолипидов мембран (включая мембраны митохондрий).

Недостаток ГЛК особенно заметен на примере детей, вскармливаемых детским питанием, поскольку, в отличие от женского молока, содержание в нем этой кислоты (как и дигомо- γ -линоленовой) невелико. Типичные признаки недостаточности этой кислоты – сухость, шелушение и утончение кожного покрова, замедление роста /3, 13/.

Экспериментально доказана высокая антимикробная активность ГЛК: γ -линоленовая и арахидоновая кислоты подавляют рост грамм-отрицательных микроорганизмов /14-16/, совместное действие обеих кислот приводит к уничтожению *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительных к антипсевдомональным агентам.

Высоконенасыщенные жирные кислоты проявляют цитотоксический эффект по отношению к раковым клеткам. Это может быть связано с тем, что активность дельта-6- и дельта-4-десатураз, отвечающих за синтез этих соединений в здоровых клетках из менее ненасыщенных, существенно снижается при наличии раковых новообразований /17/, препятствуя образованию высоконенасыщенных жирных кислот. ГЛК проявила обещающие эффекты при раковых заболеваниях и как цитотоксический препарат и как средство при химиотерапии. Синергический эффект использования ГЛК был установлен при лечении рака легких тамоксифеном на примере 38 пациентов за период шесть недель /18/. *In vivo* исследования показали усиление различными ЭЖК, в особенности ГЛК, эффекта паклитаксела (средства для химиотерапии рака легких) /19/. Ингибирующий эффект масла бурачника при опухолях молочной железы (в опытах на животных) объясняют увеличением активности орнитин-декарбоксилазы /20/.

Эффективность ГЛК при лечении ревматоидных артритов подтверждена в работе /21/. При ежедневном употреблении 2,8 г ГЛК (в виде масла семян *Borago officinalis*) заметное улучшение состояния было найдено в 64% исследуемых пациентов против 21% в холостом опыте.

Превращение линолевой кислоты в ГЛК ингибируется при атопичных (atopic) дерматитах: положительный эффект применения масла примулы вечерней (4 г в сутки) спустя 12 недель был клинически обнаружен у 62% (из 179) испытуемых /22/.

Добавки различных комбинаций ГЛК в составе ЭЖК эффективно регулируют биосинтез лейкотриенов, что позволяет использовать такие препараты при астме /23/.

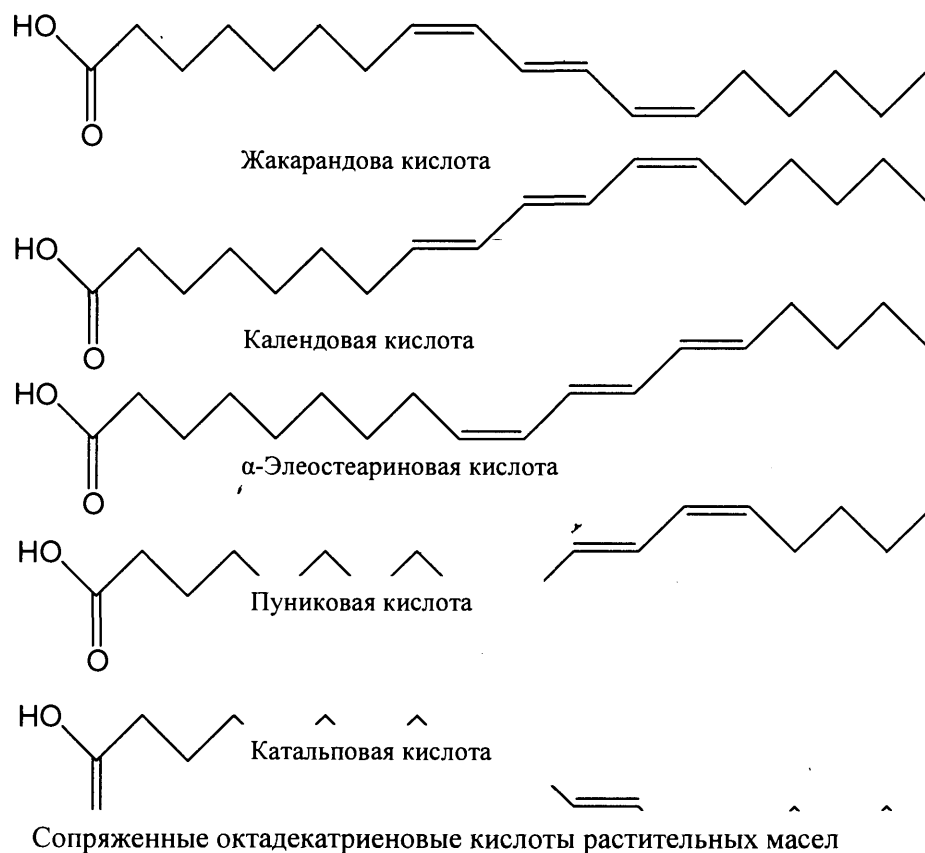
При исследовании влияния Efatole (препарата, содержащего 9% ГЛК) на 68 женщинах возраста 21 – 48 лет с предменструальным синдромом в дозах по 1 ампуле дважды в сутки (за три дня до предполагаемого обострения) у 61% пациентов наступало полное ослабление симптомов, для 23% – частичное и только 23% не почувствовали облегчения /24/.

Известен некоторый прогресс при лечении препаратами, содержащими ГЛК, возрастного остеопороза /25/, заболеваний зрительного аппарата /26/, вызванных диабетом осложнений /27/.

Конъюгированные линолевые кислоты (КЛК), насколько известно в настоящее время, не синтезируются в растениях, но частично образуются в рубце жвачных живот-

ных, поэтому содержатся в молоке и мясе /28/. За открытием специфической активности КЛК последовала большая серия работ, этой тематике посвящено несколько конференций. В этих работах было установлено, что добавки КЛК изменяют обмен липидов в организме животных, приводя к уменьшению отложения жиров. Отмечалось, что при этом также изменяется метаболизм углеводов. Учитывая важность проблем борьбы с ожирением, перспектив данной тематики применительно к спортсменам и военнослужащим (известны сообщения о том, что снижение накопления жиров не влияет на накопление мышечной массы) опыты были перенесены на человека. Однако при этом были получены неоднозначные результаты, что указывает на комплексный характер действия КЛК /29 - 31/. Первое длительное исследование (в течение 1 года) подтвердило, что добавки КЛК как в виде кислот, так и в виде триглицеридов, сказались в статистически значимом снижении массы жира в организме как мужчин, так и женщин (всего 180 человек) /32/.

Как отмечалось выше, КЛК отличаются от полиненасыщенных неконоьюгированных кислот отчетливым антиканцерогенным действием. В работе /33/ показано, что более ненасыщенные конъюгированные жирные кислоты, полученные щелочной изомеризацией октадекатриеновых кислот, обладают более высоким антиканцерогенным эффектом по сравнению с КЛК. Аналогичный эффект получен при применении конъюгированных эйкозапентаеновых кислот /34/. Впрочем, в последующей работе /35/ было установлено, что в организме природная α -элеостеариновая кислота превращается в конъюгированную линолевую кислоту /35/. В отличие от октадекадиеновых октадекатриеновые кислоты с конъюгированными двойными (КТК) связями в растениях синтезируются. В масле семян растений обнаружены триацилглицеролы, в образовании которых участвуют 5 КТК:



К сожалению, исследований биологической активности конъюгированных октадекатриеновых кислот проведено существенно меньше по сравнению с КЛК. Известно, что очищенная α -элеостеариновая кислота как и масло момордики (*Momordica charantia*), богатое производными этой кислоты, также проявляют антиканцерогенную активность /36 - 39/. Несколько выполненных работ показали антиканцерогенную активность пуниковой кислоты /36, 40/. А в работе /41/ при исследовании на крысах показано, что введение в подкормки 1 % масла семян граната и 9 % подсолнечного масла в сравнении с добавками 10 % подсолнечного масла не сказывалось на массе белых жировых тканей и на уровне липидов в крови. Однако накопление триглицеридов в печени существенно снижалось под действием пуниковой кислоты. Авторы приходят к выводу о том, что пуниковая кислота снижает активность дельта-9 десатуразы.

Белгородская флора – как источник важнейших жирных кислот

Источники γ -линоленовой кислоты. В серии исследований триглицеридов семян растений Белгородской флоры /42 - 50/ показано, что существует богатая природная база для создания собственных препаратов, обогащенных важнейшими жирными кислотами. Превосходным источником γ -линоленовой кислоты является, как и в других регионах мира, масло семян *Borago officinalis* (рисунок 1), с успехом выращиваемого «продвинутыми» дачниками на частных огородах.

В наших природных условиях прекрасно выращивается и плодоносит *Oenothera biennis*, что позволяет наладить производство «масла примулы вечерней» на предприятии ООО «Фармпромсож», Белгородская область. Отметим, что традиционное для нашего региона растение черная смородина, представляет, вероятно, наибольший интерес как источник природных антоцианов, так и γ -линоленовой кислоты.

Для исследования жирнокислотного состава масел удобно воспользоваться методикой неразрушающего анализа /42, 43/, поскольку традиционный метод, включающий омыление масел, получение метиловых эфиров с последующим определением продуктов методом капиллярной газожидкостной хроматографии может приводить к потере ряда кислот. Так при исследовании масла косточек вишен предлагаемым методом отчетливо детектируются триглицериды, образованные с участием α -элеостеариновой кислоты /44/, в то время, как метиловые эфиры этой кислоты не были обнаружены в работе /51/ с использованием стандартной процедуры. Предлагаемый метод чувствителен и к положению двойных связей в молекуле: триглицериды, образованные γ -линоленовой кислотой, имеют времена удерживания, заметно отличающиеся от триглицеридов, образованных α -линоленовой кислотой (в масле *Robinia pseudacacia*, рисунок 1А). Простого растворения исследуемого масла в подвижной фазе и небольшого времени, требуемого на хроматографирование, достаточно для определения очевидного преимущества масла семян огуречной травы перед маслом семян ослинника двулетнего по заметно большему содержанию γ -линоленовой кислоты, рисунок 1. Отметим, что при этом проблема установления фальсификации масел отсутствуют даже при использовании микроколоночного хроматографа Милихром /45/.

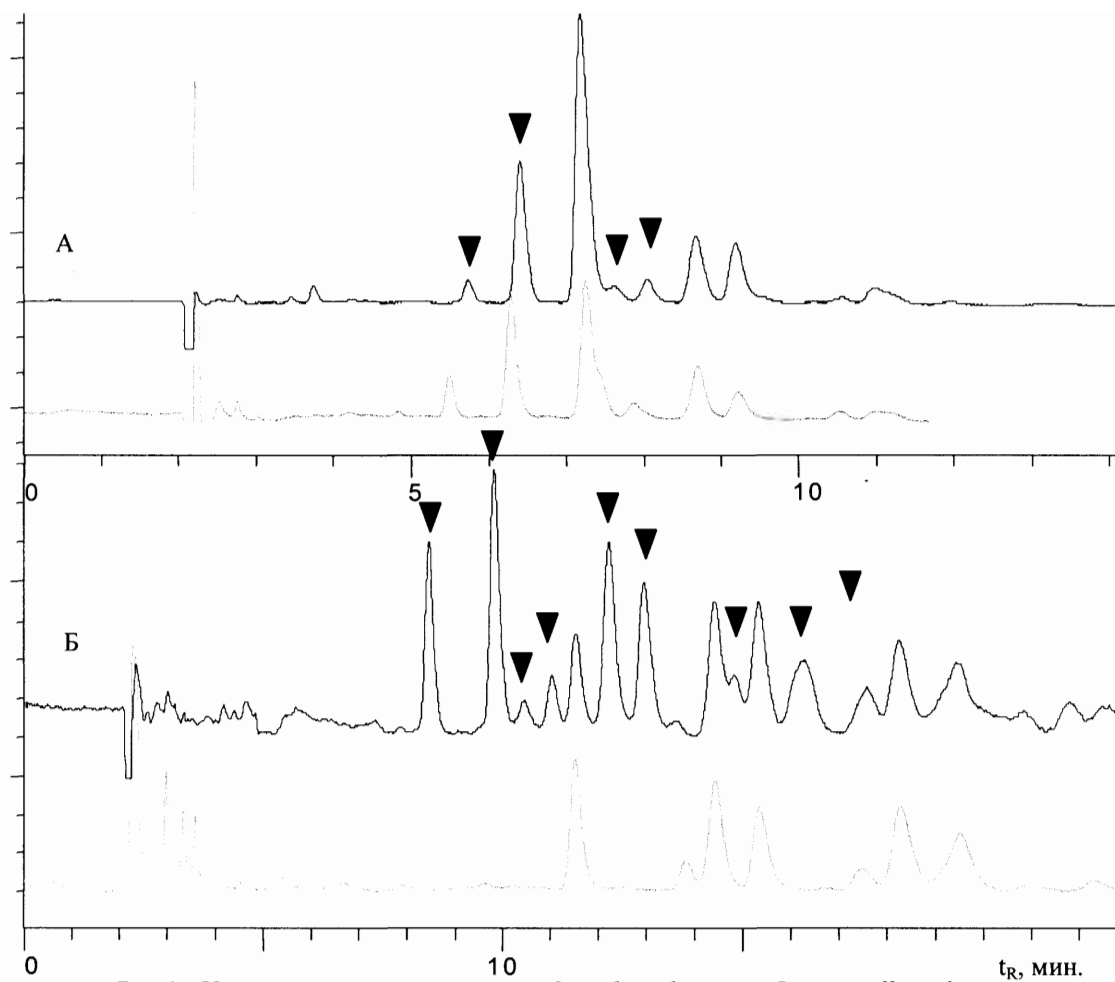


Рис.1 - Хроматограммы масел семян *Oenothera biennis* и *Borago officinalis*

А – масло семян *Oenothera biennis* на фоне масла семян *Robinia pseudoacacia* (пунктирная линия); подвижная фаза: 10 об % CH_3CN в ацетоне; Б – масло семян *Borago officinalis* на фоне масла семян *Nigella sativa* (пунктирная линия); подвижная фаза: 20 об % CH_3CN в ацетоне. Колонка: 250×4 мм, Диасфер-110-С18. Детектор – рефрактометрический. – отметка триглицеридов, содержащих радикалы γ -линоленовой кислоты.

Таким образом, существует возможность создания импортзаменяющих препаратов на основе ГЛК, предназначенных в частности, для ухода за кожей (предотвращают и уменьшают воспалительные процессы, эффективны при экземе и дерматитах как у животных, так и у людей).

Существуют возможности получения существенно более редких масел, образованных с участием конъюгированных жирных кислот из природных источников, выращенных в нашем регионе.

Источники α -элеостеариновой кислоты. Как уже отмечалось выше, хорошим источником α -элеостеариновой кислоты являются семена популярных в нашем регионе вишен (а также черешни и черемухи). Анализ подобного типа масел проще выполнять из-за снятия ограничений на детектирование. Так, в масле семян валерианы лекарственной легко определяются триглицериды, содержащие радикалы α -элеостеариновой кислоты при детектировании при 280 нм, поскольку максимум оптической плотности всех конъюгированных октадекатриеновых кислот и их производных смещен в относительно длинноволновую область, что позволяет значительно расширить возможный состав элюентов. Кстати, экспериментально показано, что при выращивании через рассаду в условиях г. Белгорода возможно получение плодов и семян одного из наиболее богатых этой кислотой растения *Momordica charantia*: масло образовано в основном α -элеостеариновой (Э), стеариновой (С), линолевой (Л) и пальмитиновой (П) кислотами, что принципиально соответствует литературным данным [8]. Однако содержание α -элеостеариновой кислоты (66.1 моль %) оказалось несколько выше, а олеиновой (5.4 моль %) и линолевой (5.6 моль %) кислот существенно меньше, чем в цитируемой работе; соответственно, больше доля стеариновой (21,8 моль %) и меньше - пальмитиновой (1,1 моль %). Возможно, это связано с отсутствием потерь лабильных форм соединений при использовании прямого исследования триглицеридов.

Источники пуниковой кислоты. Кроме южного растения – граната (*Punica granatum*), триглицериды, образованные радикалами пуниковой кислоты оказались главными составными частями масла плодов достаточно экзотического для Белгородского региона, но прекрасно переносящего белгородскую зиму, многолетнего растения семейства *Cucurbitaceae* – *Thladiantha dubia*, таблица 1, содержащего также в небольших количествах и радикалы α -элеостеариновой кислоты, рисунок 2.

Тщательный инкрементный анализ показал присутствие в триглицеридах радикалов двух конъюгированных октадекатриеновых кислот: α -элеостеариновой и пуниковой с преобладанием последней. При этом в масле присутствуют триглицериды, включающие радикалы обеих октадекатриеновых кислот. Запись хроматограмм при двух различных методах детектирования, примененная в данной работе, оказалась достаточно полезной, поскольку она позволила подтвердить отнесение пиков на хроматограмме. Действительно, при УФ - детектировании чувствительность детектора зависит не только от содержания данного вида триглицерида, но и от количества радикалов УФ-поглощающей кислоты в образце. При пересчете триглицеридного состава масла *Thladiantha dubia* L. на жирнокислотный с учетом наличия проблемных пар были получены следующие результаты: мольная доля пуниковой кислоты составила $38.1 \pm 0.2\%$, α -элеостеариновой - $6.3 \pm 0.1\%$, линолевой – $39.1 \pm 0.3\%$, олеиновой – $11.5 \pm 0.5\%$, пальмитиновой $3.9 \pm 0.5\%$, и стеариновой $0.9 \pm 0.4\%$.

Таблица 1

Триглицериды масла семян *Thladiantha dubia* L

Видовой состав	Мольная доля, %	№ на рисунке 2	Видовой состав	Мольная доля, %	№ на рисунке 2
1	2	3	4	5	6
Пу ₃	0.5	1	Пу ₂ П + Э ₂ О	0.2	10
Пу ₂ Э	0.3	2	ПуЛО	20.2	11
Пу ₂ Л	19.7	3	ЭЛО	3.9	12

1	2	3	4	5	6
ПуЭЛ	8.1	4	ПуЛП	8.0	13
Э ₂ Л	0.4	5	ЭЛП + Пу ₂ С	1.0	14
ПуЛ ₂	22.1	6	ПуО ₂	2.0	15
ЭЛ ₂	4.6	7	ПуЛС + ПуОП	4.0	16
Пу ₂ О	2.3	8	ЭЛС + ЭОП	1.8	17
ПуЭО	0.6	9			

Пу – пуниковая, Э – α-элеостеариновая, Л – линолевая, О – олеиновая, П – пальмитиновая, С – стеариновая кислоты. Индекс – число радикалов соответствующей кислоты в триглицериде.

Календовая кислота. Источник данной конъюгированной кислоты определяется по названию – семена *Calendula officinalis*. Маслу данного растения уделялось большое внимание, но по другому поводу: рассматривалась возможность его использования в качестве пленкообразующего компонента в красках и т.д. В ходе выполнения глобальной программы Евросоюза «САРМИНА», было установлено, что продуктивность (семян) календулы находится в пределах 0.7 – 2.78 т/га при содержании масла от 10 до 20 %; в Великобритании в 1996 году урожайность семян составила 2.0 – 2.5 т/га, а массовая доля масла - 16.6 – 19.2 % /52/.

Для лечебных целей к настоящему времени выпускается («Dermaxime») только «масло календулы», получаемое мацерацией: экстракцией активных компонентов лепестков цветков календулы растительными маслами. Масло рекомендуется как противовоспалительное лечебное средство, предназначенное для лечения труднозаживающих ран, язв, пролежней, варикозного расширения вен, ушибов, сыпи, экземы и т.д.

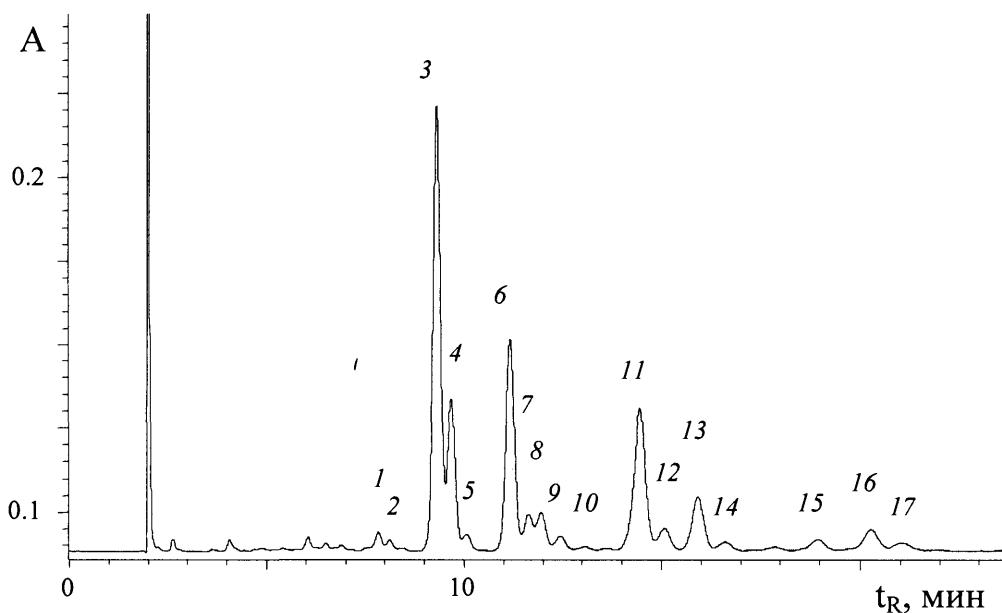


Рис.2 - Хроматограмма масла семян *Thladiantha dubia* L.

Колонка: Kromasil 100 C18, элюент: CH₃CN : CH₂Cl₂ (3 : 1 об.), 1 мл/мин. Детектор: 280 нм. Расшифровка пиков приведена в таблице 2.

В ООО «Фармпромсож» (Белгородская область) разработана технология получения масла семян календулы экстракцией хладонами материала, измельченного после замораживания в жидком азоте. Товарное масло календулы представляет собой застывающую при хранении в холодильнике массу, окрашенную в желто-оранжевый цвет, свидетельствующий о попутной экстракции каротиноидов (около $4 \cdot 10^{-5}$ моль/г). Основным компонентом масла является триглицерид, содержащий два радикала календовой и

один – линолевой кислот, рисунок 3, таблица 2; массовая доля календовой кислоты в масле обычно не ниже 60 %.

Катальповая кислота - масло, содержащее радикалы этой кислоты, также может быть получено из семян экзотического для нашего региона, но акклиматизированного в заповеднике «Лес на Ворскле» растения *Catalpa ovata*.

Таким образом, растения флоры Белгородской области являются хорошими потенциальными источниками ряда важнейших ненасыщенных жирных кислот для получения и исследования биологически активных добавок.

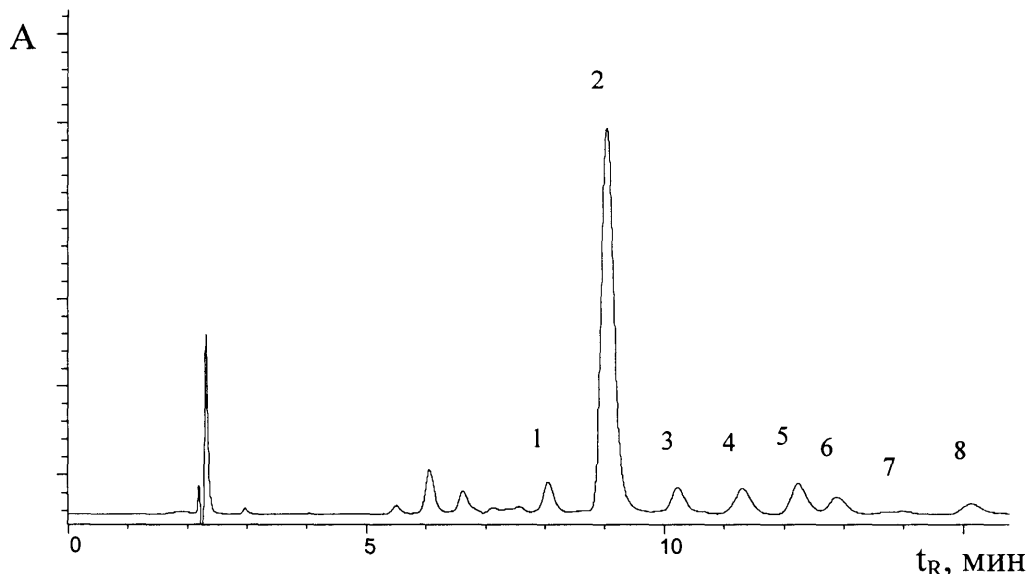


Рис.3 - Хроматограмма масла семян *Calendula officinalis*

Колонка: Kromasil 100 C18, элюент: CH₃CN : CH₂Cl₂ (3 : 1 об.), 1 мл/мин. Детектор: 280 нм. Расшифровка пиков приведена в таблице 2.

Таблица 2

Триглицериды масла семян *Calendula officinalis*

Видовой состав	Мольная доля, %	№ на рисунке 2	Видовой состав	Мольная доля, %	№ на рисунке 2
К ₃	4.6	1	К ₂ П	6.1	5
К ₂ Л	71.8	2	КЛО	3.3	6
КЛ ₂	5.2	3	КЛП	0.4	7
К ₂ О	5.9	4	К ₂ С	2.7	8

К – календовая, Л – линолевая, О – олеиновая, П – пальмитиновая, С – стеариновая кислоты.

Литература

1. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия.- М.:Мир.- 2000.- С.54.
2. Химическая энциклопедия. В пяти томах.- Т.3.- М.:БРЭ. 1992.- С.202.
3. Gamma-linolenic acid (GLA) // *Alternative Med. Rev.*- 2004.- v.9.- P.70-78.
4. Lee D. *Essential Fatty Acids.* Woodland Publishing. Inc.- 1997.
5. Mackie B.S. // *Med. J.Austr.*- 1974.- v.1.- P.810.
6. Karnachow P.N. Melanoma and sun exposure // *Lancet.*- 1995.- v.346.- P. 915.
7. Newsholm E.A. Mechanism for starvation suppression and refeeding activity of infection // *Lancet.*- 1977.- P.i654.
8. Miller J.D., et al. // *Br. Med. J.*- 1973.- P.i765.
9. Uldall P.R., et al // *Lancet.*- 1974.- P.ii514.
10. Ip C., Scimeca J.A., Thompson H.J. Conjugated linoleic acid. A powerfull anticancerogen from animal fat saources // *Cancer.* 1994.- v.74.- P.1050-1054.
11. Shultz T.D., Chew B.P., Seaman W.R., Luedecke L.O. Inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives of linolenic acid and beta-carotene on the in vitro growth of human cancer cells // *Cancer Letters.*- 1992.- v.63.- P.125-133.
12. MacDonald H.B. Conjugated linoleic acids and disease prevention: a review of current knowledge // *J.Amer. Coll. Nutr.*- 2000.- v.2.- P.11S-118S.

13. Caldwell M.D., Jonsson H.T., Othersen H.B., Jr. Essentially fatty acids deficiency in an infant receiving prolonged parenteral alimentations // *J.Pediatr.* 1972.- v.81.- P.494-501.
14. Giamarellos-Bourboulis E.J., Grecka P., Dionyssion-Asterion A., Grammatikou M., Goamarellou H. Do *Escherichia coli* susceptibilities to various antibiotics decrease in the presence of polyunsaturated fatty acids? A preliminary report // *J.Chemother.*- 1994.- v.6.- P.39-43.
15. Giamarellos-Bourboulis E.J., Grecka P., Dionyssion-Asterion A., Grammatikou M., Goamarellou H. *In vitro* inhibitory activity of gamma-linolenic acid on *Escherichia coli* strains and its influence on their susceptibilities to various antimicrobial agents // *J.Antimicrob. Chemother.*- 1995.- v.36.- P.327-334.
16. Giamarellos-Bourboulis E.J., Grecka P., Dionyssion-Asterion A., Grammatikou M., Goamarellou H. Impact of n-6 polyunsaturated fatty acids on growth of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Interactions with Amikacin and Ceftazidime // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2000.- v.44.- P.2187-2189.
17. Lane J., Mancel R.E., Jiang W.G. Expression of human delta-6-desaturase is associated with aggressiveness of human breast cancer // *I.J. Molec. Med.* 2003.- v.12.- P.253-257.
18. Kenny F.S., Pinder S.E., Ellis I.O. et al. Gamma-linolenic acid with tamoxifen as primary therapy in breast cancer // *Int. J.Cancer.* 2000.- v.85.- P.643-648.
19. Menendez J.A., del Mar Barbacid M., Montero S., et al. Effect of gamma-linolenic acid and oleic on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells. // *Eur. J.Cancer.*- 2001.- v.37.- P.402-413.
20. Bunce O.R., Abou-El-Ela S.H. Eicosanoid synthesis and ornithine decarboxylase activity in mammary tumors of rats fed varying levels and types of n-3 and/ or n-6 fatty acids // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*- 1990.- v.41.- P.105-113.
21. Zurier R.B., Rosetti R.G., Jacobson E.W. et al. Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 1996.- v.39.- P.1808-1817.
22. Steward J.C., Morse P.F., Moss M., et al. Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil (Epogan): a multi-center study. // *J.Nutr. Med.*- 1991.- v.2.- P.9-15.
23. Surette M.E., Koumenis H., Edens M.B., et al. Inhibition of leukotriene biosynthesis by a novel dietary fatty acid formulation in patients with atopic asthma: a randomized, placebo-controlled, parallel-group, prospective trial // *Clin. Ther.*- 2003.- v.25.- P.972-979.
24. Brush M.G., Watson S.J., Horrobin D.F., Manku M.S. Abnormal essential fatty acid level in plasma of women with premenstrual syndrome // *Am. J. Obstet Gynecol.*- 1984.- v.150.- P.363-366.
25. Kruger M.C., Coetzer H., de Winter R., et al. Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. // *Aging (Milano).*- 1998.- v.10.- P.385-394.
26. Barabino S., Rolando M., Camicione P. et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component // *Cornea.* 2003.- v.22.- P.97-101.
27. Jack A.M., Keegan A., Cotter M.A., Cameron N.E. Effects of diabetes and evening primrose oil treatment on responses of aorta, corpus cavernosum and mesenteric vasculature in rats // *Life Sci* 2002.- v.71.- P.1863-1877.
28. Muller L.D., Delahoy J.E. Conjugated linoleic acid (CLA). Implication for Animal production and human health. Department of Dairy and Animal Science. The Pennsylvane State University. www.das.psu.edu/teamdairy.
29. Risérus U., Smedman A., Basu S., Vessby B. Metabolic effects of conjugated linoleic acid in humans: the Swedish experience // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004.- v.79.- P.1146S-1148S.
30. Pariza M.W. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid // *Amer. J.Clin. Nutr.* 2004.- v.79.- P.1132S-1136S.
31. Terpstra A.H.M. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature // *Am. J.Clin. Nutr.*- 2004.- v.79.- P.352-361.
32. Gaullier J.-M., Halse J., Høye K., Kristiansen K., Fagertun H., Vik H., Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans // *Am. J.Clin. Nutr.* 2004.- v.79.- P.1118-1125.
33. Tsuzuki T., Tokuyama Y., Igarashi M., Miyazawa T. Tumor growth suppression by α -eleostearic acid, a linolenic acid isomer with a conjugated triene system, via lipid peroxidation. // *Carcinogenesis* 2004. v.25. P.1417-1425.
34. Tsuzuki T., Igarashi M., Miyazawa T. Conjugated Eicosapentaenoic Acid (EPA) Inhibits Transplanted Tumor Growth via Membrane Lipid Peroxidation in Nude Mice // *J. Nutr.*- 2004.- v.134.- P.1162-1166.
35. Tsuzuki T., Tokuyama Y., Igarashi M., Nakagawa K., Ohsaki Y., Komai M., Miyazawa T. α -Eleostearic Acid (9Z11E13E-18:3) Is Quickly Converted to Conjugated Linoleic Acid (9Z11E-18:2) in Rats // *J. Nutr.* 2004.- v.134.- P.2634-2639.
36. Suzuki R, Noguchi R, Ota T, Abe M, Miyashita K, Kawada T. Cyto toxic effect of conjugated trienoic fatty acids on mouse tumor and human monocytic leukemia cells // *Lipids.* 2001.- v.36.- P.477-482.
37. Kohno H., Suzuki R., Nogushi R., Hosokawa M., Miyashita K., Tanaka T. Dietary conjugated linolenic acids inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats // *Jpn. J. Cancer Res.*- 2002.- v.93.- P.133-142.

38. Kohno H., Yasui Y., Suzuki R., Hosokawa M., Miyashita K., Tanaka T. Dietary seed oil rich in conjugated linolenic acid from bitter melon inhibits azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis through elevation of colonic PPAR γ expression and alteration of lipid composition. // *Int. J. Cancer*. 2004.- v.110.- P.896-901.
39. Tsuzuki T., Tokuyama Y., Igarashi M., Miyazawa T. Tumor growth suppression by α -eleostearic acid, a linolenic acid isomer with conjugated triene system, via lipid peroxidation // *Carcinogenesis*.- 2004.- v.25.- P.1417-1425.
40. Kohno H., Suzuki R., Yasui Y., Hosokawa M., Miyashita K., Tanaka T. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats // *Cancer. Sci*. 2004.- v.95.- P.481-486.
41. Arao K., Wang Y.-M., Hirata J., Cha J.-Y., Nagao K., Yanagita T. Dietary effect of pomegranate seed oil rich in 9cis, 11trans, 13cis conjugated linolenic acid on lipid metabolism in obese, hyperlipidemic OLETF Rats // *Lipids Health Disease*.- 2004.- v.3.- P.24.
42. Дейнека В.И., Староверов В.М., Фофанов Г.М., Белятинская Л.Н. Инкрементный подход при определении состава триглицеридов. // *Хим.-фарм. ж-л*.- 2002.- Т.36.- №7.- С.44-47.
43. Дейнека В.И., Фофанов Г.М., Хлебников В.А., Белятинская Л.Н. Инкрементный подход в расчете жирнокислотного состава триглицеридов. // *Хранение и переработка сельхозсырья*.- 2002.- №11.- С.20-23.
44. Дейнека В.И., Габрук Н.Г., Дейнека Л.А., Манохина Л.А. Триглицеридный состав масел косточек семи родов семейства розовых. // *Химия природн. соединений*.- 2002.- №5.- С.333-335.
45. Дейнека В.И., Дейнека Л.А. Анализ растительных масел методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии. // *Ж. аналит. Химии*.- 2004.- т.59.- №9.- С.1-5.
46. Дейнека В.И., Маслов А.М., Борзенко О.Н., Сиротин А.А., Дейнека Л.А. Изменение триглицеридного состава масел семян *Cucurbitaceae* и *Taraxacum officinalis* по мере созревания. // *Химия природных соединений*.- 2003.- №4.- С. 255-256.
47. Дейнека В.И. Триглицеридный состав масел семян некоторых растений. // *Химия природных соединений*.- 2003.- №6.- С.433-436.
48. Deineka V.I., Deineka L.A. Triglyceride Types of Seed Oils. I. Certain Cultivated Plants of the Solanaceae Family // *Chem. Nat. Comp.*- 2004.- v. 40.- P.184-185.
49. Deineka V.I., Deineka L.A. Type Composition of Triglycerides from Seed Oils. II. Triglycerides from Certain Cultivated Plants of the Rosaceae Family // *Chem. Nat. Comp.*- 2004.- v.40.- P.- 293-294.
50. Deineka V.I., Sirotin A.A., Ospishcheva N.V. Type Composition of Triglyceride Seed Oils. III. Triglycerides from Certain Plants of the Ranunculaceae Family // *Chem. Nat. Comp.*- 2004.- v. 40.- P. 295-296.
51. Умаров А.У., Мирзабаева М. Масло косточек *Cerasus vulgaris* и *C. erythracarpa* // *Химия природн. соединений*.- 1970. №6. С.756-757.
52. Chisholm M.J., Hopkins C.Y. Calendic acid in seed oils of genus *Calendula*. // *Can. J. Biochem.*- 1967.- v.45.- P.251-254.

УДК 547.979.8: 591.465.13

КАРОТИНОИДЫ ЖЕЛТКА КУРИНЫХ ЯИЦ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

В.Л. Владимиров¹, А.А. Шапошников², Д.В. Дейнека¹, Е.А. Шенцева²

¹ВНИИЖ, Московская обл., Подольский р-н, пос. Дубровицы

²Белгородский государственный университет

В работе проведен анализ каротиноидного состава желтка яиц, поступающих на рынки Белгородского региона. Для сравнения проведён анализ яиц из других областей. Установлено, что содержание каротиноидов (в пересчете на лютеин) в яйцах промышленного производства (23,2 мкг*г⁻¹) существенно ниже, чем в продукции частных хозяйств (39,5 мкг*г⁻¹). При этом, содержание каротиноидов в яйцах, отложенных курами с апреля по июнь соответственно ниже (8,8 и 20,3 мкг*г⁻¹), чем в отобранных в период с июня по август (44,8 и 55,8 мкг*г⁻¹). Установлено, что основные каротиноиды исследованных образцов (лютеин и зеаксантин) в условиях частных хозяйств находятся в соотношении, более близком к 4:1, чем в яйцах промышленного производства. Показано, что использование концентратов ксантофиллов в качестве кормовых добавок позволяет

существенно увеличить содержание каротиноидов до $85,5 \text{ мкг} \cdot \text{г}^{-1}$, в то время как введение в корм β – каротина не приводит к существенному накоплению его в желтке яиц.

В производстве яиц одной из основных задач является повышение содержания каротиноидов, пигментов отвечающих за цветовой окрас желтка. Двумя наиболее важными каротиноидами желтка яиц являются ксантофиллы лютеин и зеаксантин [1]. Нехватка этих пигментов отвечает за возрастную потерю зрения. Достаточное потребление этих веществ значительно снижает риск возникновения катаракты [2] и возрастного заболевания макулы [3]. Кроме того, установлено, что эти два ксантофилла, равно как и другие природные антиоксиданты, предотвращают развитие некоторых форм рака [4].

Одним из механизмов, которые определяют адаптивную состоятельность организма к действию неблагоприятных факторов, являются кислород-зависимые процессы, которые лежат в основе метаболизма всех клеток. Активные формы кислорода могут образовываться как в реакциях самопроизвольного, так и ферментативного окисления веществ. Примером может служить образование супероксида при автоокислении гемоглобина в метгемоглобин, при переносе электронов в митохондриальной дыхательной цепи в результате утечки электрона с восстановительного убихинона на кислород, при активации цитохром Р450-зависимых оксидоредуктаз эндоплазматического ретикула, автоокислении самого цитохрома Р450, функционировании различных мембранно-связанных оксидаз. Супероксид также образуется в ходе одноэлектронного окисления молекулярным кислородом восстановленного флавина, например флавина в составе ксантиндегидрогеназы [5].

Токсичные формы кислорода (супероксид, пероксид водорода, гидроксильный радикал) отличаются высокой химической активностью. Они могут реагировать с различными веществами, чаще всего липидами, инициируя цепную реакцию образования свободнорадикальных групп жирных кислот. Эти процессы изменяют гидрофобность липидов, их конформацию, приводит к образованию ковалентных сшивок между молекулами липидов, тем самым, повреждая структуру и функции мембран клеток.

Одним их важнейших предрасполагающих факторов для активации процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) является стресс, при котором повышается парциальное давление кислорода в крови [6]. Усиленное образование катехоламинов в этих условиях стимулирует образование активных форм кислорода, т.к. они закономерно образуются на определённых этапах биосинтеза катехоламинов. При их окислении, в частности, адреналина в адренохром возникает семихинон адреналина, который может отдавать электрон кислороду и таким образом, генерировать супероксидный радикал, который является одним из главных индукторов ПОЛ [7].

В работе [8] показана окислительная модификация белков крови, образованная под действием активных форм кислорода. Их взаимодействие с белками, приводящее к образованию их окислительной модификации, нарушает их функциональную активность (ферментативная, регуляторная, участие в матричных синтезах, транспорт ионов и липидов), а также придаёт собственным белкам антигенные свойства.

Образующиеся при нормально протекающих метаболических процессах в качестве побочных продуктов активные формы кислорода и радикалы жирных кислот инактивируются многозвеньевой антиоксидантной системой [8, 9]. Она включает в себя антиоксиданты, локализованные как в гидрофобной, так и в гидрофильной внутриклеточной и внеклеточной средах (тиоловые соединения, селеновые производные, система глутатиона), а также главные группы ферментов – антирадикальный фермент супероксиддисмутаза, антиперекисный фермент каталаза и главный сывороточный антиоксидант – фермент церулоплазмин. Высокая активность этих ферментов предотвращает накопление в клетке супероксида и пероксида водорода.

В последнее время появились экспериментальные обоснования «антиоксидантно-го» эффекта оксида азота [10, 11]. Модуляция генерации NO приводит к снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов, способствуя акти-

вазии ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, глутатионредуктазы) и снижению интенсивности образования и накопления в организме продуктов ПОЛ, не только при патологических состояниях, но и у здоровых животных. Наряду с «собственной» ферментативной защитой организма от токсичных форм кислорода существуют природные соединения и препараты, обладающие антиоксидантными свойствами. К ним можно отнести витамин Е, растительные ксантофилы, пигменты желтка куриных яиц. Антиоксиданты оказывают непосредственное ингибирующее действие на ПОЛ, восполняют израсходованные эндогенные антиоксиданты в мембранах, непосредственно реагируют с активными формами кислорода.

Целью настоящей работы было исследование состояния проблемы (содержание каротиноидов в желтке куриных яиц) в Белгородском регионе.

Методика

При определении каротиноидов яичный желток отделяли от белка и тщательно гомогенизировали. Навеску взвешивали (0,5 г) взвешивали на аналитических весах и заливали 20 мл растворителя (ацетона или н-бутанола-1). Выдерживали 5 – 10 мин при интенсивном перемешивании. Полученную смесь фильтровали через бумажный фильтр, покрывающий стеклянный, мерную колбу ($V = 25$ мл), объем раствора довели до 25 мл и фотометрировали относительно растворителя в кварцевых кюветках ($l = 1$ см) при $\lambda_{\max} = 440-445$ нм (спектрофотометр КФК-3-01). Для исследования состава каротиноидов желтка яиц был использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии в двух вариантах: обращённо-фазовом и нормально-фазовом. В работе использовали жидкостной хроматограф Gilson со спектрофотометрическим детектором Holochrome.

Опыты по применению препарата на основе природных ксантофиллов ОРО ГЛО (ORO GLO 20 DRY, Kemin Europa NV, Belgium), а также β -каротина проводили в нескольких частных хозяйствах Белгородской области.

Результаты и обсуждение

Исследование яичного желтка продукции белгородских птицефабрик, фермерских и частных хозяйств в течение весенне-летнего сезона 2004 года показало, что в большей части исследованной продукции птицефабрик, как Белгородской области, так и других регионов Черноземья, содержание каротиноидов в яйцах относительно невелико. В продукции частных хозяйств содержание каротиноидов в целом существенно выше (табл. 1). Основные компоненты каротиноидного комплекса желтка (лютеин, зеаксантин, криптоксантин и β -каротин) доминирующими среди которых являются первые два ксантофилла [12], должны входить в рацион кормления, Это объясняет значимость состава корма для накопления каротиноидов. Причиной большего содержания каротиноидов в яйцах частных хозяйств, по сравнению с фабричными, на наш взгляд является тот факт, что в мелких и приусадебных хозяйствах курам предоставляется возможность свободного выпаса. В этих условиях птицы могут потреблять достаточное количество зелёной травы и зёрен злаковых, а именно они являются главными источниками каротиноидов. В наиболее значительных количествах лютеин и зеаксантин содержатся в люцерне и жёлтой кукурузе, которые в изобилии произрастают в Центрально-Чернозёмном регионе [13,14].

Таблица 1

Содержание каротиноидов в яйцах Белгородской области

Производитель	Месяц	Содержание каротиноидов, $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$	Лютеин и зеаксантин, % от каротиноидов	Соотношение лютеин/зеаксантин
1	2	3	4	5
Птицефабрики и фермерские хозяйства Белгородской области	IV-VIII	23,2±1,3	87,5	2,36 : 1

1	2	3	4	5
Птицефабрики других областей Черноземья	VI	14,9± 2,8	84,3	2,88 : 1
Частные хозяйства				
без введения добавок	IV-VII	39,5±2,3	88,2	3,22 : 1
с добавками β-каротина	VI-VIII	32,2±1,8	86,4	3,17:1
с добавками ОРО ГЛО	VI-VIII	85,5±10,5	84,9	4,40: 1

Использование хроматографических методов при анализе желтка яиц позволило установить, что цвет желтка связан с содержанием лютеина и зеаксантина, при чём их соотношение 4:1 является оптимальным, поскольку оно соответствует относительному содержанию этих ксантофиллов в *macula lutea*. Неоксантин и виолаксантин присутствовали в незначительных количествах, а β-каротин не был обнаружен [15]. Следовательно, в производственных условиях целесообразно так сбалансировать рацион кормления, чтобы основными пигментами желтка были лютеин и зеаксантин в соотношении примерно 4:1. Перспективной в этом плане является добавка ОРО ГЛО. Исследования яиц нескольких частных хозяйств, в которых курам добавлялась в корм эта добавка, показало, что содержание каротиноидов в их желтке значительно превысило среднее результаты других частных хозяйств (табл. 1).

Соотношение лютеина и зеаксантина в яйцах птицефабрик как Белгородской области, так и других регионов Черноземья, было значительно хуже, чем в продукции частных хозяйств, при этом, наиболее близким к оптимальному оно было в яйцах хозяйств, использовавших ОРО ГЛО в качестве кормовой добавки. Результаты анализов яиц частных хозяйств, в которых использовалась кормовая добавка β-каротина, не показали каких-либо существенных отличий от продукции других частных хозяйств как в содержании каротиноидов, так и в соотношении лютеина и зеаксантина (Табл. 1). Содержание самого β-каротина в исследованных образцах при этом не превышало в 2,5 % от суммарного количества каротиноидов. По всей видимости, это можно объяснить тем, что большая часть β-каротина в организме птицы задолго до конверсии в яйцо перерабатывается в витамин А и только незначительное количество попадает в желток.

В работе был проведён сезонный анализ отобранных яиц, который показал, что содержание каротиноидов в желтке яиц как производства частных хозяйств (где не использовались кормовые добавки), так и птицефабрик сильно варьировало в зависимости от сезона. Яйца, отложенные с апреля по июнь, содержали значительно меньшее количество каротиноидов, чем собранные с июня по август (Табл. 2). Это, по всей видимости, связано с сезонной динамикой обмена веществ у птиц, а также с тем, что в весенний период растения не в достаточной мере содержат каротиноиды. Доля суммы лютеина и зеаксантина по отношению к общему количеству каротиноидов, а также их соотношение в зависимости от сезона существенно не менялись. Но несмотря на это, фактор сезонности в накоплении каротиноидов при разработке рационов для птиц безусловно должен быть учтён.

Выводы

Таким образом, в работе проведен анализ каротиноидного состава желтка яиц, Белгородского и других регионов. Установлено, что содержание каротиноидов (в пересчете на лютеин) в яйцах промышленного производства заметно ниже, чем в продукции частных хозяйств, при этом в хозяйствах, где использовалась кормовая добавка ОРО ГЛО, их содержание оказалось наиболее высоким. Соотношение лютеина и зеаксантина также в продукции частных хозяйств было лучше, чем в яйцах птицефабрик, а наиболее оптимальным оно было при введении ОРО ГЛО, в то время как введение β-каротина не привело к существенному соотношению каротиноидов. При этом, яйца как

частных хозяйств, так и птицефабрик, отобранные в весенний период, содержали значительно меньшее количество каротиноидов, чем собранные с Июля по Август

Таблица 2

Зависимость содержания каротиноидов от времени года (месяца)

Показатель	Яйца птицефабрик и фермерских хозяйств		Яйца частных хозяйств	
	Время года (месяц)			
	Апрель – Июнь (IV – VI)		Июнь – Август (VI – VIII)	
Содержание каротиноидов	8,8 ± 0,3	20,3 ± 0,4	44,8 ± 0,5	55,8 ± 0,7
Сумма содержания лютеина и зеаксантина, %	87,2	88,0	88,3	88,0
Отношение лютеин/ зеаксантин	2,29 : 1	2,41 : 1	3,18 : 1	3,23 : 1

Литература

1. Handelman, G.J., Nightingale, Z.D., Lichtenstein, A.H., Schaefer, E.J., Blumberg, J.B. // Am. J.Clin. Nutr.- 1999.- v.70.- P.247.
2. Lyle B.J., Mares-Perlman J.A, Klein R., et al. // Am. J.Clin. Nutr.- 1999.- v.70.- №4.- P.517.
3. Seddon J.M., Ajani U.A., Sperduto R.D. et al // JAMA.- 1994.- v.272.- №18.- P.1413.
4. Mayne S.T. //FASEB J.- 1996.- №10.- P.690.
5. Р. Марри, Д.Гренне, П.Мейс, В.Родуэл. Биохимия человека.- 1993.- М.: Мир.- №2.- 380 с.
6. Куликов В.Ю., Семенюк А.В., Колесникова Л.И. Перекисное окисление липидов и холодовой фактор.– Новосибирск., Наука.- 1988.– 198 с.
7. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. В журнале: Вестник АМН СССР.- 1984.- 4.- С.45-51.
8. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды. Вестник РАМН, 2001, № 6, с. 45-52.
9. Воскресенский О.Н., Жутаев И.А., Бобырев В.Н. Антиоксидантная система, онтогенез и старение (обзор). // Вопросы медицинской химии.– 1982.- №1.- С.14-18.
10. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии. Взгляд патофизиолога.- Росс. кардиол. ж-л.- 2000.- №5.
11. Поскрипко Ю.А. Коррекция нарушений окислительного метаболизма синтетическими аналогами токоферола // Фарм. ж-л.– 1998.- №1, С.104-106.
12. Schaeffer J.L., Tyczkowski J.K., Parkhurst C.R., Hamilton P.B. // Poultry Sci.- 1988.- v.67.- №4.- P.608.
13. Statham M. //British Poutry Sci.- 1984.- v.25.- P.153.
14. Burdick D., Fletcher D.L.. // Poultry Sci.- 1984.- v.63.- №10.- P.1946.
15. Bailey C.A., Chen B.H. //J. Food Sci. 1989. v.54.- №3.- P. 584.
16. Hard D.J., Scott K.J. // Food Chem. - 1995.- v.54.- P.101.

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ L-АРГИНИНА ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ СПОСОБЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

***Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, Г.С. Лазаренко,
Я.И. Залозных, М.В. Покровский***

Курский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

В настоящее время среди всех контуров регуляции сосудистого тонуса объектом пристального внимания многих исследователей является эндотелий. Регуляция сосудистого тонуса эндотелиоцитами осуществляется посредством образования и освобождения целого ряда веществ, обладающих сосудорасширяющим и сосудосуживающим действием. Главным проявлением вазодилатирующей функции эндотелия является выработка оксида азота (NO). Оксид азота образуется из аминокислоты L-аргинина под действием NO- синтазы (NOS), в физиологии сердечно-сосудистой системы большая роль принадлежит эндотелиальной NOS. Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний

связан с нарушением дисбаланса эндотелиальных субстанций – усилением роли одних и ослаблением функционирования других. Основное значение в механизме развития эндотелиальной дисфункции имеют окислительный стресс, продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксида, эндотелины, АП), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют, продукцию азота. Однако тонкие механизмы этих процессов до конца не ясны. Это могут быть повреждения клеточных мембран, нарушение внутриклеточных механизмов регуляции, нейроэндокринные изменения, дефицит L-аргинина.

L-аргинин является единственным источником или субстратом для образования оксида азота под воздействием NOS. При повреждении эндотелия атеросклерозом, сахарным диабетом суммарная активность выработки оксида азота снижена. Как известно, любая ферментативная система зависит по принципу прямой связи и активируется наличием субстрата. Отсюда возникает гипотеза, что наиболее эффективной стимуляцией выработки оксида азота может быть дача больших доз субстрата, который, с одной стороны активирует ферментативную систему цикла обмена NO, а с другой стороны является источником NO.

Литературные данные об эндотелиопротективных эффектах L-аргинина в основном получены в клинических исследованиях с использованием в виде корректора эндотелиальной дисфункции у курильщиков, основываясь на манжеточной пробе (11, 13). Имеются данные первого пилотного испытания перорального введения L-аргинина в качестве дополнительного препарата у пациентов с сердечной недостаточностью (14). При моделировании острого и хронического эмоционального стресса нормализация порогов возникновения фибрилляции желудочка сердца крыс L-аргинином и представленное его положительное инотропное действие свидетельствует о существовании NO-зависимых механизмов защиты сердца (5). Имеются единичные экспериментальные доказательства гипотензивной активности L-аргинина (9). В то же время, в доступной литературе мы не нашли данных об эндотелиопротективных эффектах L-аргинина при мощной, тотальной блокаде NOS. С другой стороны, открытым остаётся вопрос и о кардиопротективных эффектах L-аргинина в этих условиях.

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективного действия L-аргинина в условиях экспериментального дефицита оксида азота.

Материалы и методы исследования

Опыты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 250-300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут (12). На 7 день от начала эксперимента под наркозом (этамивал-натрия 50 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей, болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы “Bioshell”. Функциональные пробы: внутривенное введение ацетилхолина (40мкг/кг) (15) и нитропруссид натрия (30 мкг/кг) (1).

Исследование сократимости миокарда проводили после перевода животного на управляемое дыхание. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца и регистрировали: левожелудочковое давление (ЛЖД), максимальную скорость сокращения (+dp/dt), максимальную скорость расслабления (-dp/dt), ЧСС. Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили наружные пробы: нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей дуги аорты на 30 секунд) (3, 4, 8), 3-х минутная гипоксия воспроизводилась посредством выключения аппарата искусственной вентиляции лёгких (6, 7). При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для более наглядного изображения соотношения функционального состояния реактивности сосудистого русла и показателей сократимости миокарда на фоне патологии и под действием фармакологически активных веществ был использован метод визуализации в трёхмерном пространстве(10). Задаваемые параметры по трём осям координат: КЭД, параметры проб нагрузки сопротивлением и реоксигенации.

Результаты исследований

Эндотелиопротективные эффекты. Для оценки эффективности эндотелийзависимых реакций (ЭЗР) нами исследована функциональная проба с введением дозы 40 мкг/кг ацетилхолина (АХ). Болюсное внутривенное введение ацетилхолина в течение 3-5 сек приводило к резкому падению артериального давления достигающего пика у интактных животных для систолического давления (САД) $75,0 \pm 4,4$ мм рт.ст. , для диастолического давления (ДАД) – $39,7 \pm 2,9$ мм рт. ст. и для среднего артериального давления (СрАД) $59,9 \pm 2,9$ мм рт. ст., при этом в течение первых 2-3 сек развивалась резкая брадикардия до 130-150 ударов в минуту. Восстановление АД происходило в среднем за $42,2 \pm 0,8$ сек. после нормализации сердечного ритма. Именно этот интеграл нами принимался как сосудистый компонент реакции на АХ и использовался для дальнейших расчётов.

Эндотелийнезависимая реакция (ЭНЗР) оценивались посредством фармакологической пробы с введением нитропруссид (НП) в дозе 30 мкг/кг и также характеризовалась снижением САД до $81,8 \pm 8,1$, ДАД до $57,4 \pm 6,9$ и СрАД до $61,0 \pm 3,0$ мм рт.ст. с последующим полным восстановлением в среднем в течение $45,1 \pm 1,0$ сек. При этом интеграл (площадь под кривой восстановления) использовалась нами в дальнейших расчётах и определялась исходным уровнем артериального давления (чем выше уровень исходного артериального давления, тем больше абсолютная величина его падения, а следовательно и интеграл) и временем его восстановления.

Блокада NO-синтазы с помощью длительного, ежедневного, в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME (N-нитро-L-аргинин метиловый эфир в дозе 25 мг/кг) приводила к достоверному снижению интеграла (реакция восстановления АД после введения АХ) $695,3 \pm 87,6$ усл.ед. по сравнению и интактной группой животных, у которых этот показатель составлял $1268,0 \pm 74,8$ усл.ед. Напротив, ЭНЗР, являющаяся отражением реакции на введение НП увеличилась примерно в 2 раза у животных с блокадой NO-синтазы и её интеграл составил соответственно $3322,7 \pm 116,7$ усл.ед. и $1375,3 \pm 93,7$ усл.ед. в группе контроля. Принципиальная разница в ЭЗ и ЭНЗ реактивности интактных животных и животных с блокадой NO-синтазы (L-NAME зависимой) закономерно привело нас к необходимости выведения специального коэффициента, характеризующего степень эндотелиальной дисфункции - далее «коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД)» (Покровский М.В.,2005), являющегося отношением интеграла ЭНЗР восстановления АД в ответ на введение НП к интегралу ЭЗР восстановления АД в ответ на введение АХ (таблица 1).

Таблица 1.

Расчет коэффициента эндотелиальной дисфункции.

Группы животных	Функциональные пробы	Δ СрАД сосудистой реакции(мм рт.ст.)	Время сосудистой реакции (сек)	Интеграл сосудистой реакции (усл.ед)	Коэффициент эндотелиальной дисфункции
Интактные	АХ	$59,9 \pm 2,9$	$42,2 \pm 0,8$	$1268,0 \pm 74,8$	$1,1 \pm 0,1$
	НП	$61,0 \pm 3,0$	$45,1 \pm 1,0$	$1375,3 \pm 93,7$	
Получавшие L-NAME	АХ	$68,0 \pm 4,1$	$20,0 \pm 1,4$	$695,3 \pm 87,6$	$5,4 \pm 0,6^*$
	НП	$98,0 \pm 2,0$	$67,4 \pm 1,4$	$3322,7 \pm 116,7$	

*- $p < 0,05$ – в сравнении с интактной группой.

Мы рассчитывали КЭД у каждого животного интактной группы и крыс после моделирования блокады NO-синтазы и получили разницу КЭД в 5 раз – соответственно 1,1 у интактных и 5,4 у животных, получавших L-NAME.

Сравнение показателей абсолютного снижения САД, ДАД, СрАД, времени падения, восстановления, их скоростные характеристики, а также динамика ЧСС при проведении фармакологических проб с АХ и НП не выявили достоверных информационных различий в абсолютных значениях показателей АД между собой, несмотря на выраженное достоверное развитие артериальной гипертензии при дефиците оксида азота, что затрудняет объективную оценку вклада именно нарушения продукции оксида азота при данной экспериментальной модели эндотелиальной дисфункции (таблица 2).

Таблица 2

Динамика показателей АД и ЧСС при моделировании дефицита оксида азота и его фармакологической коррекции с использованием L-аргинина

Группы животных	Фармакологическая проба	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд. в мин.
Интактные	Исходные	137,7 ± 3,7	101,9 ± 4,3	420,0 ± 9,0
	АХ	84,3 ± 4,5	38,7 ± 2,8	416,0 ± 14,0
	НП	83,0 ± 3,7	42,1 ± 4,4	415,0 ± 10,0
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	Исходные	190,3 ± 6,7*	145,0 ± 3,9*	428,0 ± 11
	АХ	110,6 ± 5,2*	82,8 ± 6,6*	426,0 ± 14,0
	НП	88,7 ± 4,7	50,8 ± 4,2	426,0 ± 13,0
Острая проба с L-аргинином (200 мг/кг)	Исходные	133,0 ± 6,4	102,5 ± 4,2	396,0 ± 7,0
	АХ	89,2 ± 4,4	51,1 ± 4,9	374,0 ± 11,0*
	НП	90,2 ± 3,5	41,4 ± 3,9	415,0 ± 10,0
L-NAME (25 мг/кг)+L-аргинин (200 мг/кг)	Исходные	173,3 ± 8,3	137,3 ± 9,4	356,0 ± 12,0**
	АХ	81,0 ± 2,9**	36,0 ± 4,9**	303,0 ± 17,0**
	НП	72,3 ± 5,5**	26,7 ± 3,2**	301,0 ± 15,0**
L-NAME(25 мг/кг)+Эналаприл (0,5 мг/кг)	Исходные	183,9 ± 11,4	138,9 ± 7,0	377,0 ± 9,0**
	АХ	98,0 ± 3,3	61,6 ± 4,7	381,0 ± 11,0**
	НП	88,7 ± 4,0	42,7 ± 3,3	381,0 ± 11,0**
L-NAME+Эналаприл (0,5 мг/кг) +L-аргинин (200 мг/кг)	Исходные	142,7 ± 14,6	116,0 ± 12,2	372,0 ± 17,0**
	АХ	85,0 ± 7,5**	53,0 ± 5,7**	357,0 ± 16,0**
	НП	84,8 ± 7,8	46,7 ± 3,0	376,0 ± 14,0**

* - $p < 0,05$ – в сравнении с интактной группой, ** - $p < 0,05$ – в сравнении с группой L-NAME дефицита азота.

Таким образом, для дальнейшей оценки влияния фармакологических агентов на ЭЗР сосудистого русла, в качестве основного, нами использован КЭД, как показатель фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

Острая проба с L-аргинином в дозе 200 мг/кг внутрибрюшинно не выявила достоверных различий КЭД с интактными животными.

Курсовое введение L-аргинина в дозе 200 мг/кг в сутки практически полностью предотвращало развитие эндотелиальной дисфункции и КЭД составил 1,2 (таблица 3).

Показатели эндотелиальной дисфункции в группах животных получавших L-аргинин в острой пробе, на фоне L-NAME – индуцированного дефицита NO и в сочетании с эналаприлом и L-аргинином

Группы животных	Функциональные пробы	Δ СРАД сосудистой реакции(мм рт.ст.)	Время сосудистой реакции (сек.)	Интеграл сосудистой реакции (усл. ед)	Коэффициент эндотелиальной дисфункции
Острая проба L-аргинин	АХ	49,0±2,9	27,3±2,1	623,1±58,3	1,5±0,1
	НП	56,0±3,0	43,9±4,8	1224,0±49,5	
L-NAME + L-аргинин	АХ	53,0±5,6	31,8±7,1	1198,6±73,3	1,5±0,05
	НП	64,0±5,0	59,0±4,6	1863,7±51,3	
L-NAME +эналаприл	АХ	80,1±5,5	35,0±1,7	14055±97,5	3,2±0,1
	НП	109,0±8,0	98,7±5,6	5123,9±121,8	
L-NAME +эналаприл+L-аргинин	АХ	61,2±7,8	39,5±7,1	1088,6±61,2	3,0±0,1*
	НП	79,0±6,0	71,5±7,6	2763,9±143,3	

* - $p < 0,05$ - в сравнении с группой L-NAME + эналаприл,

В качестве рабочей гипотезы, которая могла бы объяснить столь выраженное эндотелиопротективное действие L-аргинина позволим себе спекулятивно предположить, что аргинин в этих дозах может выступать в качестве субстрата, имеющего большее сродство к NO-синтазе, чем его структурный аналог – L-NAME, во всяком случае той NO-синтазы, которая находится в сосудистом эндотелии.

Объектом нашего дальнейшего исследования явилось эндотелиопротективное действие длительного, ежедневного в течение 7 дней ведения эналаприла на фоне L-NAME- индуцированной блокады NO-синтазы. Как видно из таблицы 2 эналаприл в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в сутки внутрижелудочно достоверно незначительно снижал САД, ДАД и соответственно до $183,9 \pm 11,4$ и $138,9 \pm 7,0$ мм рт. ст. в сравнении с крысами, получавших блокатор NO-синтазы L-NAME. При этом в изучаемой дозе САД, ДАД существенно не достигали соответствующих величин у интактных животных, которые составляли $137,7 \pm 3,7$ и $101,9 \pm 4,3$. При этом КЭД по СРАД составил $3,2 \pm 0,1$. В связи с этим выяснилось, что в экспериментах L-NAME + эналаприл 0,5 мг/кг + L-аргинин 200 мг/кг, донатор оксида азота L-аргинин достоверно потенцировал гипотензивное действие эналаприла, а также КЭД, который составил 3,0, тогда как L-NAME+ эналаприл КЭД составил 3.2.

Таким образом, полученные результаты, касающиеся исследования эндотелиопротективных свойств L-аргинина позволяют констатировать в методическом аспекте информативность КЭД, характеризующую выраженную эндотелиопротективного действия L-аргинина, превосходящую и потенцирующую таковую у эналаприла малеата.

Кардиопротективные эффекты. Исходя из трёх стратегически значимых гипотез о развитии эндотелиальной дисфункции под влиянием гипо- и реперфузионных повреждений, активации ПОЛ, активации РААС, а также несомненно влияния эндотелиоповреждающего действия гиперлипидемии, сахарного диабета и эстрогенной недостаточности на функциональное состояние миокарда, нами исследовано кардиопротективное действие L-аргинина на фоне L-NAME индуцированной блокады NO-синтазы. В ранних работах, вышедших из нашей лаборатории показано, что одной из наиболее информативных функциональных проб, позволяющих вскрыть симптомы компенсированной сердечной недостаточности и метаболически реактивной сердечной недостаточности по типу кальциевой перегрузки миокардиоцитов в сочетании с дефектом диастолы являются феномен Анрепа (пережатие аорты) и гипоксическая проба (2).

При проведении пробы с пережатием аорты и оценки падения амплитуды левожелудоч-

кового давления (ЛЖД) при его прямой катетеризации у интактных животных выявлено недостоверное падение ЛЖД на 25 сек пережатия по сравнению с 5 сек (таблица 4).

Таблица 4

Динамика показателей сократимости на проведение нагрузочных проб
($M \pm m$; в приростах абсолютных значений, $n=10$)

Нагрузочная проба	Группа	ЛЖД мм рт.ст.	+dp/dt мм рт.ст./с	-dp/dt мм рт.ст./с	ЧСС уд/мин
Исход	I	93,0±6,5	4279±247**	2787±260**	354±12**
	II	157,5±4,8*	7654±584*	5510±247*	375±6*
	III	107,8±7,0**	4895±266**	3247±198**	376±10
	IV	101,3±7,8**	7349±517*	3560±308* **	314±24**
	V	126,2±9,8* **	6444±221*	3810±247* **	374±5
	VI	118,6±5,7* **	6220±274*	3640±135*	360±15
ПА 5с	I	+149,7±11,8**	+4041±154**	+1101±93**	-89±7**
	II	+97,4±8,9*	+2553±249*	+534±39*	-25±4*
	III	+134,8±11,2**	+4790±336**	+1122±101**	-82±7**
	IV	+147,3±12,3**	+3559±126* **	+728±24	-53±6**
	V	+112,6±9,8	+3789±149**	+853±48	-62±4**
	VI	+122,6±7,7	+3956±125**	+936±63	-84±8**
ПА 25с	I	-17,7±3,2**	-959±90	-580±62	-48±4
	II	-33,0±3,0*	-3383±331*	-1409±105*	-77±2*
	III	-15,8±2,8**	-1006±34**	-562±90**	-58±3**
	IV	-19,2±2,5**	-1704±63**	-838±29**	-84±6
	V	-20,1±5,5**	-989±88**	-591±36**	-83±7
	VI	-18,4±3,7**	-1050±79*	-621±28**	-91±5**
Реоксигенация	I	+104,8±7,4	+4610±247	+1262±135	-123±9
	II	+54,7±4,9*	-1255±388*	-2383±195*	-143±3*
	III	+105,9±5,6**	+2728±272**	+2129±183**	-146±5**
	IV	+112,0±11,1**	+2057±126**	+1395±101**	-117±8**
	V	+113,6±10,4**	+3376±201**	+1916±121**	-134±4**
	VI	+120,7±6,2**	+3517±175**	+2131±152**	-151±7**

Примечание. 1) I - значения интактной серии, II - при L-NAME-дефиците NO; III-острая проба с L-аргинином; IV- L-NAME+ L-аргинин; V-- L-NAME+ эналаприл; VI- L-NAME+ эналаприл+L-аргинин 2) Исходные ЛЖД, +dp/dt, -dp/dt, ЧСС представлены в абсолютных значениях; 3) При 25-й секунде (ПА25) представлены изменения в абсолютных значений относительно 5-й секунды нагрузки сопротивлением. 4)* - при $p < 0,05$ в сравнении с интактной группой; 5) ** - при $p < 0,05$ в сравнении с группой - L-NAME-дефицита NO.

Напротив, блокада NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг приводило к снижению ЛЖД на 25 сек пережатия аорты на 33,0±3,0 мм рт.ст.. L-аргинин при острой фармакологической пробе достоверно не влиял на пробу с нагрузкой сопротивлением, в тоже время, при хроническом введении L-аргинин в дозе 200 мг/кг на фоне блокады NO-синтазы предотвращал развитие скрытой сердечной недостаточности, что выражалось в предотвращении падения ЛЖД, которое составляло 19,2±2,5 мм рт.ст.

Обращает на себя внимание, что также как и в эндотелиотропных эффектах эналаприл в дозе 0,5 мг/кг оказывал кардиопротективное действие, а L-аргинин потенцировал его эффекты.

Аналогичные кардиопротективные эффекты, но уже на уровне метаболического ацидоза и, следовательно, коррекции редокс-потенциала окислительно фосфорилированных процессов метаболизма миокарда обнаружены на примере результатов гипоксической пробы. Так, у интактных животных прирост сократимости, выражающийся в увеличении ЛЖД в ответ на 3-х минутную гипоксию по сравнению с исходным составил 104,8±7,4 мм рт.ст., максимальной скорости сокращения - +dp/dt на 4610±247.,

максимальной скорости расслабления $-dp/dt$ - на 1262 ± 135 .

Напротив, у животных с моделированием блокады NO-синтазы прирост ЛЖД составил лишь на $+54,7 \pm 4,9$ мм рт. ст. При этом наблюдались полиморфные нарушения ритма и экстрасистолы, в 3 случаях из 13 приведшие к фатальным нарушениям ритма или не выходом животных из гипоксической брадикардии и гипотензии. L-аргинин в дозе 200 мг/кг не только увеличивал амплитуду ЛЖД при реоксигенации, но и полностью предотвращал гибель животных в ответ на 3-х минутую гипоксическую пробу.

Эналаприла малеат в дозе 0,5 мг/кг также увеличивал амплитуду ЛЖД на $113,6 \pm 10,4$ мм рт.ст., $+dp/dt$ на 3376 ± 201 и $-dp/dt$ на 1916 ± 121 , и данные эффекты потенцировались L-аргинином. Последнее характеризуется некоторым увеличением всех показателей, но достоверно не отличаемых от эффекта эналаприла.

Рабочей гипотезой реализации кардиопротекторного действия L-аргинина на фоне блокады NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг является:

1. Плотность окончаний холинергических постганглионарных волокон блуждающего нерва, выделяющих ацетилхолин и, следовательно, запускающих механизм эндотелийзависимых (связанных с NO-синтазой) вазодилаторных реакций в миокарде гораздо выше, чем в периферических сосудах.

2. На фоне функциональной вазоконстрикции коронарных сосудов и прежде всего, субэндокардиальной их части, L-аргинин приводит к большему вкладу NO-зависимых вазодилаторных механизмов реактивной (метаболической) и функциональной (феномен Анрепа или пережатие аорты) гиперемии коронарных сосудов.

3. Миокардиальная микроциркуляция в отличие от периферической с одной стороны характеризуется максимальной экстракцией кислорода из артериальной крови, а с другой, существенно меньшей ёмкостью венозного русла, следовательно, вклад эндотелийзависимых механизмов на уровне миокардиоцитов с точки зрения коррекции метаболического ацидоза на порядок более значимо для миокарда, чем для периферического кровообращения.

Таким образом, полученные результаты кардиопротективного действия L-аргинина, как монопрепарата, так и в сочетании с эналаприлом позволили выявить выраженные потенцирующие кардиопротективные эффекты L-аргинина на фоне блокады NO-синтазы на пробе с пережатием аорты кардиопротективного эффекта эналаприла на этой же модели.

Интегральные характеристики эндотелио- и кардиопротективных свойств L-аргинина. Выявленные нами выраженные эндотелио- и кардиопротективные свойства L-аргинина на фоне блокады NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг позволили провести расчёт интегральной характеристики эндотелио- и кардиопротективного действия донатора оксида азота при формировании облаков в многомерном функциональном пространстве с определением их межклассовых различий (10).

Для формирования интегральной характеристики эндотелио- и кардиопротективного действия L-аргинина и его сочетания с эналаприлом на фоне блокады NOS посредством введения L-NAME, нами использован метод визуализации образа в трёхмерном пространстве. В основу идеологии формирования интегральной характеристики нами положена гипотеза о взаимозависимости развития эндотелиальной дисфункции, реактивности на метаболический ацидоз с истощением макроэргов и кальциевой перегрузки на фоне признаков скрытой сердечной недостаточности морфологическим субстратом которой могли бы быть гипертрофия миокардиоцитов (2) и истощения запасов гликогена в миокардиоцитах.

На рисунке 1 по оси ординат – процент падения ЛЖД при проведении пробы с пережатием аорты, по оси абсцисс – КЭД в условных единицах, по оси Z (в тональном режиме) – прирост ЛЖД в абсолютных значениях на пике реоксигенации.

Как видно, облако, описывающее функциональное состояние сердечно-сосудистой системы животных с блокадой NOS располагается в верхнем левом углу, напротив, облако, соответствующее интактным животным в правом нижнем. Обращает на себя внимание, что L-аргинин, как в острой пробе, так и при хроническом введении приближает значения облаков исследуемых серий экспериментов к интактным животным. Чтобы повысить объективность оценки вышеизложенных результатов, применяя способ визуализации данных, параллельно производился расчёт межклассовых расстояний – d , т.е. расстояний между центрами облаков соответствующих групп и радиуса облака – r , с использованием тех же значений, на основании которых производилось построение визуальной картины распределения групп в трёхмерной плоскости. При анализе межклассовых различий следует отметить, что с высокой степенью достоверности показатели групп животных, получающих L-аргинин с высокой степенью достоверности отличаются от группы с L-NAME и перекрываются между собой и с группой интактных животных. Обращает на себя внимание, что серия животных, получавших эналаприл на фоне L-NAME занимает промежуточное положение между интактными и L-NAME. Облако L-аргинин+эналаприл визуализируется более близкими параметрами смещения в сторону интактных.

Таким образом, способ визуализации в трёхмерном пространстве позволяет более наглядно продемонстрировать взаимообусловленные и потенцирующие эндотелио- и кардиопротективные эффекты L-аргинина.

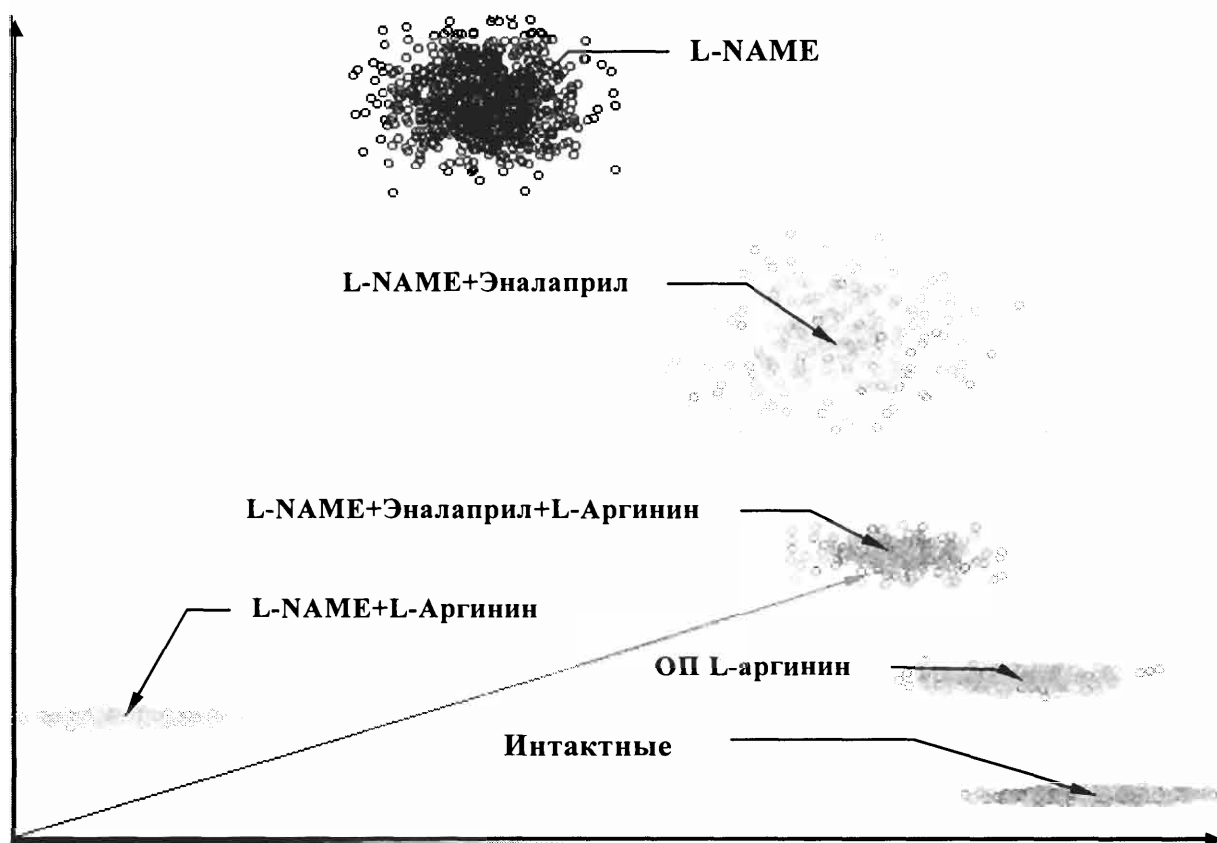


Рис.1. Пространственное положение групп животных, с фармакологической коррекцией экспериментальной модели дефицита оксида азота, при проведении функциональных проб.

Ось x – процентное отношение величины ЛЖД на 25-й секунде пережатия аорты по сравнению с 5-й; Ось y – коэффициент эндотелиальной дисфункции; Ось z – прирост ЛЖД в абсолютных значениях после реоксигенации (градуирована оттенками серого, градация цветов представлена внизу рисунка).

Межклассовые расстояния между группами животных в зависимости от показателей функциональных проб групп животных, с фармакологической коррекцией экспериментальной модели дефицита оксида азота

№	Группа	I	II	III	IV	V	VI	г
I	Интактные	•						15,1
II	L-NAME гипертензия	71,3	•					10,6
III	Острая проба с L-аргинином	7,3*	68,1	•				10,0
IV	L-NAME + L-аргинином	14,5*	74,4	12,7*	•			15,9
V	L-NAME + Эналаприл	29,6*	67,1	22,4*	25,0*	•		18,0
VI	L-NAME + Эналаприл+L-аргинин	15,1*	61,8	8,2*	16,4*	17,0*	•	6,6

Примечание. 1) г – радиус облаков соответствующих групп.

2) *- границы облаков взаимно перекрываются.

Выводы:

1. Коэффициент эндотелиальной дисфункции является наиболее информативным показателем, отражающим нарушение обмена оксида в условиях его экспериментального дефицита.

2. L-аргинин при хроническом введении предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции при введении L-NAME.

3. L-аргинин потенцирует эндотелиопротективные эффекты эналаприла.

4. L-аргинин обладает кардиопротективными свойствами при экспериментальной модели дефицита азота, выражающейся в улучшении показателей сократимости в ответ на нагрузку сопротивлением при пережатии аорты и реоксигенацию.

5. L-аргинин потенцирует кардиопротекторные эффекты эналаприла при проведении нагрузочных проб.

Список литературы:

1. Галаган, М.Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо-и эндогенных источников/ М.Е.Галаган, А.В.Широколова, А.Ф. Ванин// Вопр. мед. химии.-1991.-Т.37, № 1. –С. 67-70
2. Исследование кардиопротективного действия каптоприла в экспериментах с регистрацией трансмуральной компрессии в очаге ишемии /М.В.Покровский, Д.Е.Скопин, Е.Б.Артюшкова и др.// Человек и лекарство: Тез.докл. IV Российск. национ. конгр. (8-12 апреля 1997) – М.,1997.- С.102.
3. Меерсон, Ф.З. Метаболизм и функция кардиомиоцита. Руководство по кардиологии / Ф.З.Меерсон.- М., 1982. -С.112-141.
4. Меерсон, Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З.Меерсон.- М.: Медицина, 1984. -272с.
5. Монооксид азота в механизмах устойчивости сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе/С.И.Каштанов, М.А.Звягинцева, И.Л.Кошарская и др.//Вестн. РАМН. 2000.-№4.- С.21-25.
6. Пашин, Е.Н. Кардиопротективное действие эноксипина на модели гипоксия-реоксигенация / Е.Н.Пашин // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармации: Матер. конф. - Курск, 1993 - С.171
7. Пичугин, В.В. Биохимические и функциональные аспекты экспериментальной терапии расстройств кровоснабжения и биоэнергетики миокарда в острой стадии регионарной ишемии сердца: Автореф. дис. д-ра мед. наук./ В.В.Пичугин.- М., 1979. -25 с.
8. Применение дибунола для стимуляции репаративных процессов в сердечной мышце при инфаркте миокарда у крыс / В.В.Пичугин, Л.А. Конорев, В.Ю.Полумисков и др. // Фармакология и токсикология. - 1989. - Т.52, №6. -С. 52.
9. Северина И.С., Бусыгина О.Г., Пятакова Н.В. Активация растворимой гуанилатциклазы новыми донорами NO как основа направленного поиска новых эффективных вазодилататоров и антиагрегантов.// Вестн. РАМН. 2000.-№4.-С.25-30.
10. Скопин Д.Е. Диагностика уровня миокардиального резерва и функционального состояния при ишемических повреждениях сердца у животных: Автореф. дис.... Канд.техн. наук: (15.00.07)/ Д.Е.Скопин; Курск. Гос. Технич. ун-т, 1998.- 24 с.
11. Campisi R., Czernin J., Schoder H et. al. L-Arginin Normalizes coronary Vasomotion in Long-Term

Smokers Circulation 1999; 99: 491-97.

12. Deng, L.Y. Effect of hypertension induced by nitric oxide synthase inhibition on structure and function of resistance arteries in the rat / L.Y.Deng, G.Thibault, E.L.Schiffrin // Clin. Exp. Hypertens. -1993. -Vol.15. - P.527-537.

13. Heitzer T., Yla-Hertuala S., Luoma J. et al. Cigarette Smoking Potentiates Endothelial Dysfunction of Forearm Resistance Vessels in Patients With Hypercholesterolemia Role of Oxidized LDL. Circulation, 1996, 93: 1346-53.

14. Rector T.S., Bank A. J. Mullen K.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. Circulation 1996; 93:2135-41.

15. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension / J.B.Laursen, S.Rajagopalan, Z.Galis et al. // Circulation.- 1997.-Vol. 95.-P. 588-593

КАРДИО- И ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СУБСТАНЦИИ БЕЗОПАСНОГО АНТИОКСИДАНТА π Q510 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

*Л.М. Даниленко, Э.А. Парфенов, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров,
Е.Г. Гуреева, М.П. Гладченко*

Курский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

Терапия и профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы в развитых странах остается одной из самых актуальных проблем. Несмотря на большое количество лекарственных средств, применяемых кардиофармакологами и большой объем работ проводимых по поиску новых более эффективных препаратов, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место (6).

Чрезмерная активация свободнорадикальных процессов влечет за собой каскад негативных реакций патологических процессов, лежащих в основе ряда заболеваний. Одними из наиболее изученных на сегодняшний день свободнорадикальных патологий являются атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, в развитии которых большое значение приобретает неконтролируемая генерация пероксидов (13,14).

Основной группой препаратов, способной противостоять оксидативному стрессу, являются антиоксидантные средства, инактивирующие свободные радикалы и препятствующие их образованию, участвующие в восстановлении свободных радикалов, или препараты обладающие опосредованной антиоксидантной активностью (1,4).

Поэтому объектом нашего исследования явилось новое металлокомплексное соединение, безопасный антиоксидант π Q510 в состав которого входит титан и аскорбиновая кислота, именуемое ниже по тексту как АТ, синтезированное д.х.н. Э.А. Парфеновым (5).

И целью нашего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективного действия АТ в условиях экспериментального дефицита оксида азота.

Материалы и методы исследования

Опыты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 250-300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут. (3). На 7 день от начала эксперимента под наркозом (этаминал-натрия 50 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей, болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли непрерывно посредством датчика и компьютерной программы "Bioshell". Функциональные пробы: внутривенное введение ацетилхолина (40мкг/кг) (12) и нитропруссид натрия (30 мкг/кг) (2).

Исследование сократимости миокарда проводили после перевода животного на управляемое дыхание. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца и регистрировали: левожелудочковое давление (ЛЖД), максимальную скорость сокращения (+dp/dt), максимальную скорость расслабления (-dp/dt), ЧСС. Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы: нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей дуги аорты на 30 секунд) (7,8,11), 3-х минутная гипоксия воспроизводилась посредством выключения аппарата искусственной вентиляции лёгких (9,10). При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Эндотелийпротективные эффекты. Для оценки эффективности эндотелийзависимых реакций (ЭЗР) и эндотелийнезависимых (ЭН) нами исследована функциональная проба с тестовыми вазодилататорами. ЭЗР с введением дозы 40 мкг/кг ацетилхолина (АХ). Болюсное внутривенное введение ацетилхолина в течение 3-5 сек. приводило к резкому падению артериального давления достигающего пика у интактных животных для систолического давления (САД) $75,0 \pm 4,4$ мм рт.ст., для диастолического давления (ДАД) – $38,5 \pm 2,7$ мм рт. ст. и для среднего артериального давления (СрАД) $58,9 \pm 3,1$ мм рт. ст., при этом в течение первых 2-3 сек развивалась резкая брадикардия до 130-150 ударов в минуту. Восстановление АД происходило в среднем за $41,3 \pm 0,8$ сек. после нормализации сердечного ритма.

Эндотелийнезависимая реакция (ЭНЗР) оценивались посредством фармакологической пробы с введением нитропруссиды (НП) в дозе 30 мкг/кг и также характеризовалась снижением САД у интактной группы до $80,3 \pm 7,9$, ДАД до $53,2 \pm 6,9$ и СрАД до $61,3 \pm 2,9$ мм рт.ст. с последующим полным восстановлением в среднем в течение $45,0 \pm 1,0$ сек. При проведении острой пробы на ЭНЗ реакция САД на НП составляла $71,1 \pm 5,8$ мм рт.ст и ДАД $31,8 \pm 2,4$ мм рт.ст., а введение ацетилхолина -соответственно САД $50,0 \pm 3,9$ мм рт.ст. а ДАД $23,6 \pm 1,2$ мм рт.ст.

Блокада NO-синтазы с помощью длительного, ежедневного, в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME (N-нитро-L-аргинин метиловый эфир в дозе 25 мг/кг) приводила к меньшему снижению САД до $97,3 \pm 3,1$ мм рт. ст., что достоверно отличалось от группы интактных животных. При этом ЭНЗР у L-NAME группы по сравнению с интактными достоверно не отличалась, составляя при этом $84,3 \pm 5,9$ мм рт.ст.

Применение субстанции АТ на фоне экспериментального дефицита оксида азота демонстрирует как снижение исходных значений САД, ДАД соответственно до $150,3 \pm 12,2$ и $123,9 \pm 6,9$ мм рт. ст., так и вазорелаксирующих реакции сосудов при введении АХ и НП. Применение АТ на фоне дефицита оксида азота достоверно снижало значения САД и ДАД при ЭЗР до $45,0 \pm 3,4$ и $23,1 \pm 1,5$ мм рт. ст. соответственно, а при ЭНЗР САД и ДАД снижались до уровня $75,4 \pm 4,7$ и $40,2 \pm 3,2$ мм рт. ст. соответственно, о чём свидетельствуют диаграммы рисунков, представленных ниже.

Таким образом, полученные данные показывают преимущественную коррекцию субстанцией АТ ЭЗР по сравнению с ЭНЗР, что доказывает её эндотелийпротективное действие.

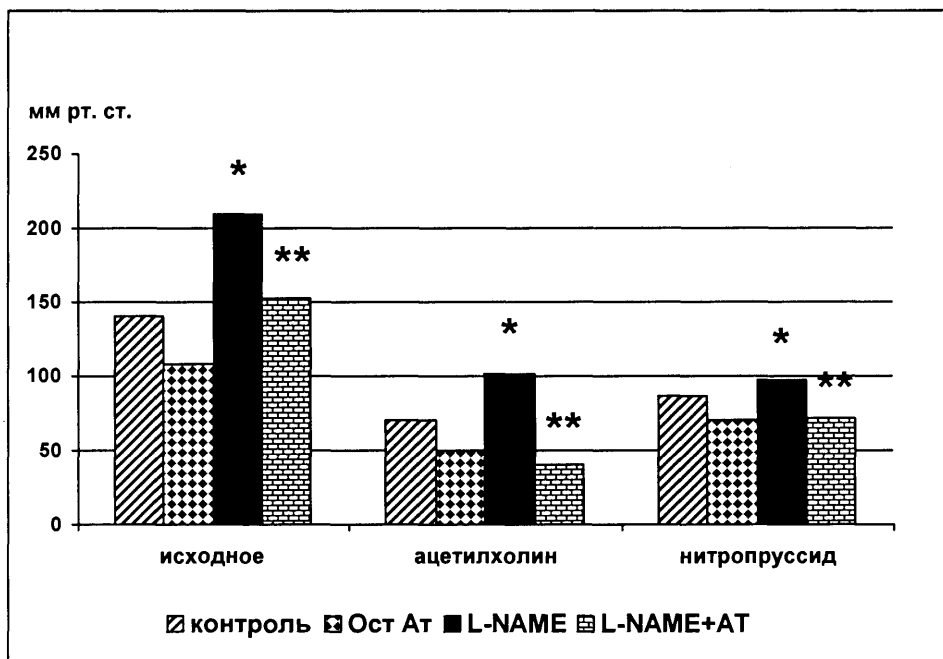


Рис.1. Динамика САД при проведении ЭЗ и ЭНЗ реакций с использованием субстанции АТ (30мг/кг) на фоне дефицита оксида азота.

*- $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой, **- $p < 0,05$ по сравнению с группой L-NAME.

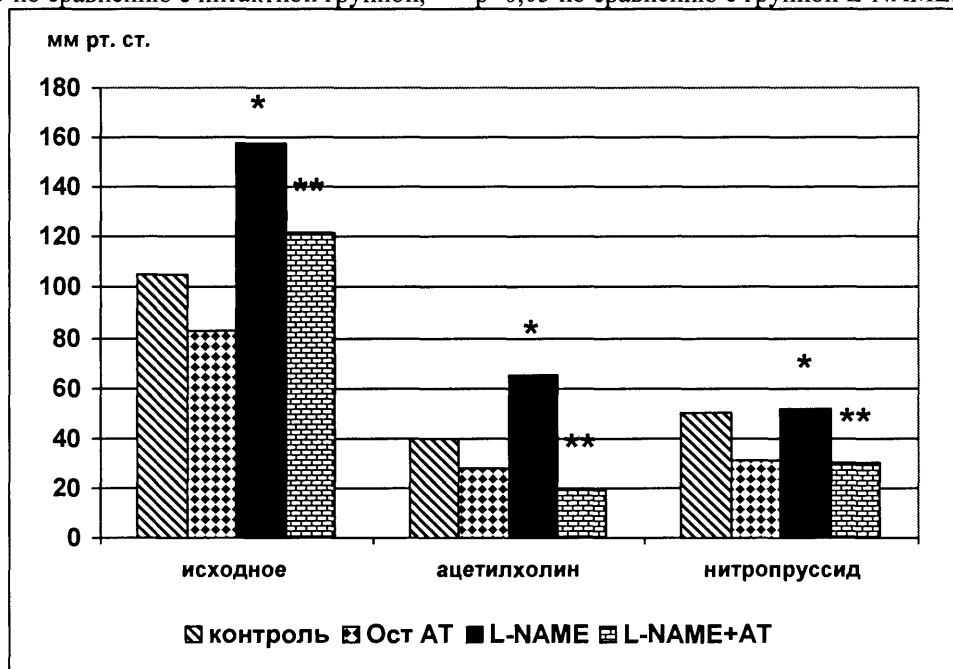


Рис. 2. Динамика ДАД при проведении ЭЗ и ЭНЗ реакций с использованием субстанции АТ(30мг/кг) на фоне дефицита оксида азота.

*- $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой, **- $p < 0,05$ по сравнению с группой L-NAME.

Кардиопротективные эффекты. Одной из наиболее информативных функциональных проб, позволяющих вскрыть симптомы компенсированной сердечной недостаточности и метаболически реактивной сердечной недостаточности по типу кальциевой перегрузки миокардиоцитов в сочетании с дефектом диастолы являются феномен Ан-репа (пережатие аорты) и гипоксическая проба (12).

При проведении пробы с пережатием аорты и оценки падения амплитуды левожелудочкового давления (ЛЖД) при его прямой катетеризации у интактных животных выявлено недостоверное падение ЛЖД на 25 сек пережатия по сравнению с 5 сек.

Напротив, блокада NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг приводило к снижению

ЛЖД на 25 сек пережатия аорты на 86%. АТ при острой фармакологической пробе достоверно не влиял на пробу с нагрузкой сопротивлением, в тоже время, при хроническом введении АТ в дозе 30 мг/кг на фоне блокады NO-синтазы предотвращал развитие скрытой сердечной недостаточности, что выражалось в предотвращении падения ЛЖД, которое составляло 93%, тогда как в группе, получавшей L-NAME - 87%.

В результатов гипоксической пробы у интактных животных прирост сократимости, выражающийся в увеличении ЛЖД на 120% в ответ на 3-х минутную гипоксию по сравнению с L-NAME ЛЖД снизился до 30%, показатели острой пробы и группы с АТ составили 180% и 160% соответственно. При моделировании L-NAME индуцированной гипертензии наблюдались нарушения ритма и экстрасистолы в 3 случаях из 10 приведшие к фатальным нарушениям ритма или не выходом животных из гипоксической брадикардии и гипотензии. АТ в дозе 30 мг/кг не только увеличивал амплитуду ЛЖД при реоксигенации, но и полностью предотвращал гибель животных в ответ на 3-х минутную гипоксическую пробу. Полученные результаты могут свидетельствовать об обнаруженном защитном эффекте и повышенной способности миокарда выдерживать длительные максимальные нагрузки.

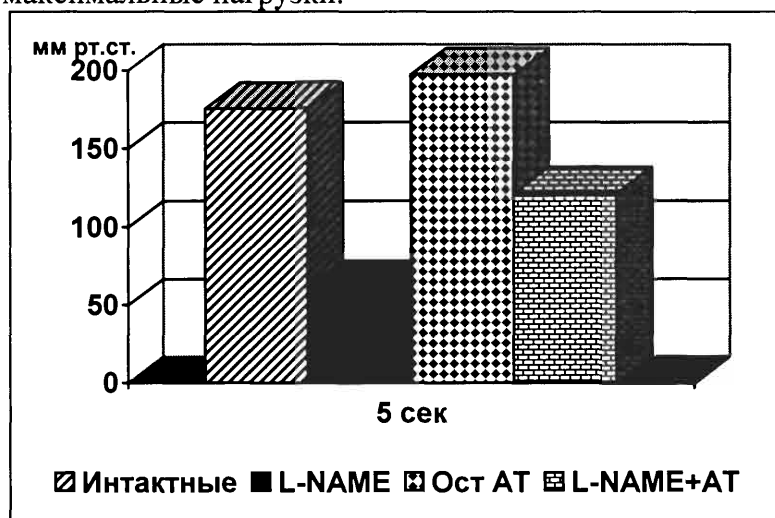


Рис. 3. Данные ЛЖД при пережатии аорты на 5 секунде (%).

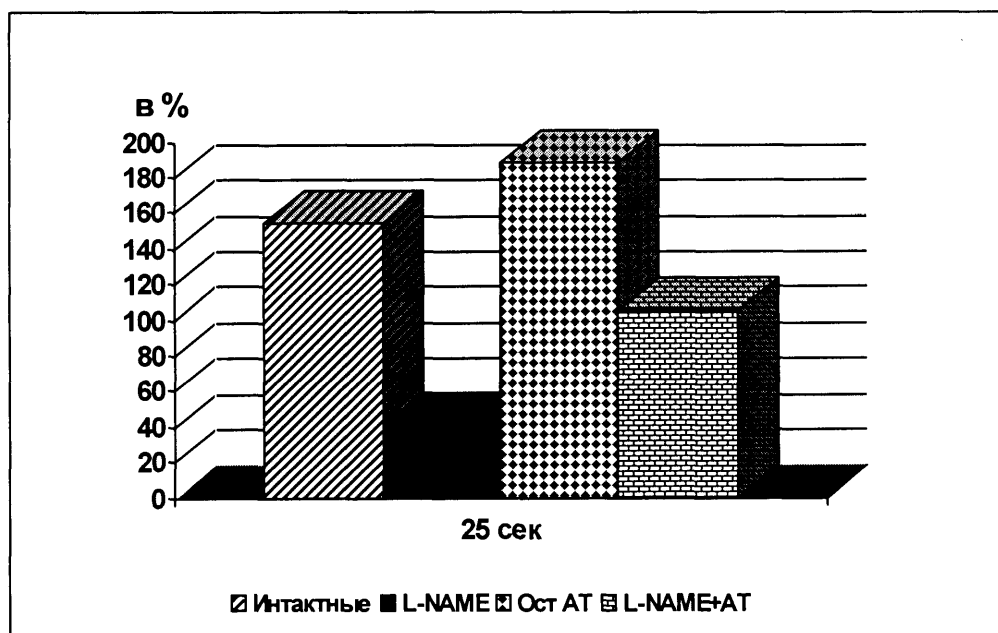


Рис. 4. Данные ЛЖД при пережатии аорты на 25 секунде (%).

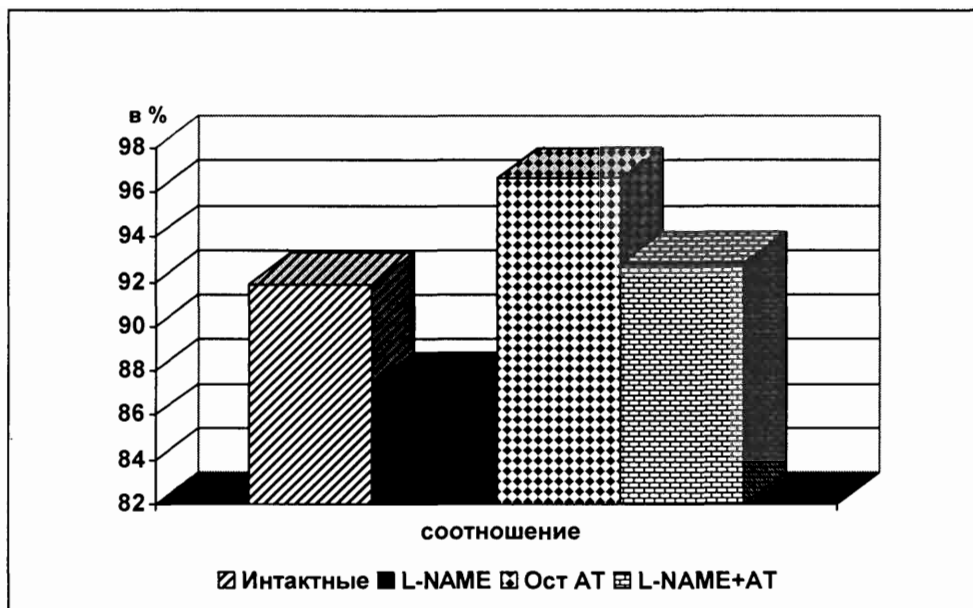


Рис. 5. Сравнительные данные ЛЖД при пережатии аорты на 5 и 25 секундах (%).

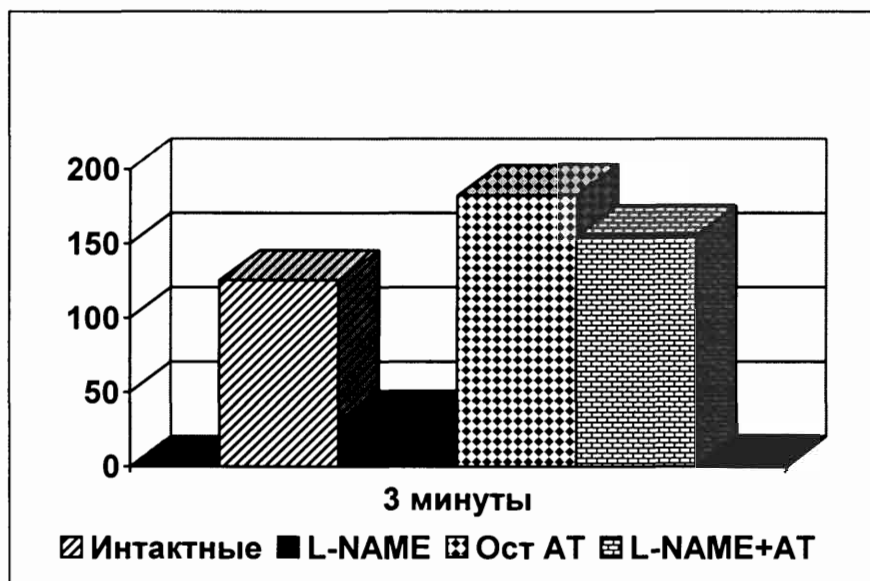


Рис. 6. Данные реоксигенации после 3- минутной гипоксии. Прирост в % перед реоксигенацией.

Выводы:

1. Металлокомплексное соединение титана с аскорбиновой кислотой $\pi Q510$ при хроническом введении предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции при введении L-NAME.

2. Металлокомплексное соединение титана с аскорбиновой кислотой $\pi Q510$ обладает кардиопротективными свойствами при экспериментальной модели дефицита азота проявляющееся в улучшении показателей сократимости в ответ на нагрузку сопротивлением при пережатии аорты и реоксигенацию, и может послужить перспективой для дальнейшего поиска химических веществ с антиоксидантной активностью и возможно может служить основой для разработки в качестве потенциальных лекарственных средств для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. А. Сцент-Дьёрды. Биоэнергетика. М. 1960. А. Сцент-Дьёрды. Биоэнергетика. М. 1960.

2. Галаган, М.Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников/ М.Е. Галаган, А.В. Широколова, А.Ф. Ванин// *Вопр. мед. химии.*-1991.-Т.37, №1. –С. 67-70
3. Deng, L.Y. Effect of hypertension induced by nitric oxide synthase inhibition on structure and function of resistance arteries in the rat / L.Y. Deng, G. Thibault, E.L. Schiffrin // *Clin. Exp. Hypertens.* -1993. - Vol.15. - P.527-537.
4. E.A. Parfenov, G.E. Zaikov. *Biometals and Ligands for Anticancer Drug Design: Superoxide Dismutase Models for Combined Tumor Therapy*//Nova Science Publishers.-New York.- 2001.- PP.278.
5. E.A. Parfenov, G.E. Zaikov. *Biotic Type Antioxidants: The Perspective Search Area of Novel Chemical Drugs*//VSP.-Utrecht-Boston-Tokyo.-2000.-PP. 559.
6. Н.К.Зенков, В.З.Ланкин, Е.Б.Меньшикова. Окислительный стресс.-МАИК "Наука/Интерпериодика."- 2001.
7. Меерсон, Ф.З. Метаболизм и функция кардиомиоцита. Руководство по кардиологии / Ф.З. Меерсон.- М., 1982. -С.112-141.
8. Меерсон, Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон.- М.: Медицина, 1984. – 272 с.
9. Пашин, Е.Н. Кардиопротективное действие эмоксипина на модели гипоксия-реоксигенация / Е.Н.Пашин // *Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармации: Матер. конф.* - Курск, 1993 - С.171.
10. Пичугин, В.В. Биохимические и функциональные аспекты экспериментальной терапии расстройств кровоснабжения и биоэнергетики миокарда в острой стадии регионарной ишемии сердца: Автореф. дис. д-ра мед. наук./ В.В.Пичугин.- М., 1979. - 25 с.
11. Применение дибунола для стимуляции репаративных процессов в сердечной мышце при инфаркте миокарда у крыс / В.В. Пичугин, Л.А. Конорев, В.Ю. Полумисков и др. // *Фармакология и токсикология.* - 1989. - Т.52, №6. - С. 52-56.
12. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension / J.B. Laursen, S. Rajagopalan, Z. Galis et al. // *Circulation.*- 1997.-Vol. 95.- P. 588-593.
13. Э.А.Парфенов, Л.Д.Смирнов. Успехи и перспективы создания лекарственных препаратов на основе аскорбиновой кислоты. Обзор // *Хим.-фарм. журнал.*-1993.- Т. 26.- N9-10.- С. 4-17.
14. Э.А.Парфенов, Л.Д.Смирнов. Фармакологический потенциал антиоксидантов на основе кумарина. Обзор // *Хим.-фарм. ж-л.*-1988.- Т. 22.-С. 1438-1448.

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕЗВЕРАТРОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

***В.И. Кочкаров, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко,
М.П. Gladchenko, Е.Б. Артюшкова***

Среди исследовательских работ последнего десятилетия особого внимания заслуживает вещество – 3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен (резвератрол), содержащееся в красных сортах виноградных вин, которое привлекло внимание ученых после публикации в медицинском журнале «Lancet», так называемого «Французского парадокса». Статистические данные, приведенные в публикации указывали на тот факт, что во Франции несмотря на предпочтительное употребление продуктов с высоким содержанием жиров, уровень сердечно-сосудистых заболеваний оставался ниже, чем в других развитых странах, и этот «парадокс» обусловлен регулярным употреблением населения Франции красного вина.

В последствии при изучении состава красных сортов вин было обнаружено вещество – резвератрол, которое вырабатывается в виноградных гроздьях в ответ на экстремальные факторы (низкие температуры, инфекции, УФ-воздействия). Дальнейшие исследования показали, гиполипидемическую активность резвератрола за счет увеличения содержания в крови липопротеинов высокой плотности, и снижения содержания липопротеинов низкой плотности (9).

Резвератрол обладает антиоксидантной эстрогенной и антиагрегационной активностью (10), подавляет процессы ведущие к возникновению и прогрессированию онкологических заболеваний (13). Снижает риск возникновения нейродегенеративных заболе-

ваний – болезнью Альцгеймера и Паркинсона (10). Наряду с выше перечисленными фармакологическими эффектами литературные данные свидетельствовали также, о кардиопротективной и эндотелиотропной активности резвератрола в опытах *in vitro* (11,12,15).

Эндотелиотропная активность резвератрола обусловлена активацией фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая приводит к увеличению выработки окиси азота, который является основным вазодилатирующим фактором эндотелия сосудов (12,15).

В связи с выше изложенным представлялось актуальным изучить эндотелиопротективные свойства резвератрола при значительном блокировании фермента eNOS и дальнейшем развитии дефицита оксида азота в условиях эксперимента на животных.

Материалы и методы исследований

Моделирование L-NAME индуцированного дефицита оксида азота

Опыты выполнены на самцах белых нелинейных крыс массой 200-300 г. Ингибитор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метилэфир (L-NAME, Sigma) вводился внутривентриально один раз в сутки в дозе 25 мг/кг в объеме 1 мл/кг в течение 7 дней (8). Животным интактной группы вводился физиологический раствор NaCl в том же объеме.

Исследование показателей артериального давления при проведении функциональных проб у животных

Исследование показателей артериального давления в группах животных проводили под наркозом (этаминал натрия 50 мг/кг) посредством введения в левую сонную артерию катетера для регистрации показателей. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли на крысах с помощью датчика P23ID "Gould" США, АЦП L-154 и компьютерной программы "Bioshell" в исходном, а также на фоне ряда функциональных проб, проводимых в представленной последовательности:

1. Проба на эндотелий зависимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора ацетилхолина в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г) (14).

2. Проба на эндотелий независимое расслабление сосудов (внутривенное введение раствора нитропруссид натрия в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100г) (1).

Исследование сократимости миокарда при проведении нагрузочных проб

Исследование сократимости миокарда после моделирования патологии проводили у наркотизированных крыс (этаминал натрия 40 мг/кг), находящихся на управляемом дыхании. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца и посредством датчика P23ID "Gould" США, АЦП L-154 и компьютерной программы "Bioshell" регистрировали показатели кардиогемодинамики: левожелудочковое давление (ЛЖД), максимальную скорость сокращения (+dp/dt), максимальную скорость расслабления (-dp/dt), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и интенсивность функционирования структур (ИФС) - произведение частоты сердечных сокращений и давления, развиваемого левым желудочком (мм.рт.ст. x уд/мин) (4).

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности:

1. Нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей дуги аорты на 30 сек) (3,4,7).

2. 3-х минутная гипоксия посредством выключения аппарата искусственной вентиляции легких (5,6).

Полученные результаты исследований:

Эндотелиопротективные эффекты

Для оценки эффективности эндотелий зависимых реакций (ЭЗР) нами исследована функциональная проба с введением дозы 40 мкг/кг ацетилхолина (АХ). Болюсное внут-

ривенное введение ацетилхолина в течение 3-5 сек приводило к резкому падению артериального давления достигающего пика у интактных животных для систолического давления (САД) $75,0 \pm 4,4$ мм рт.ст. , для диастолического давления (ДАД) – $39,7 \pm 2,9$ мм рт. ст. и для среднего артериального давления (СрАД) $59,9 \pm 2,0$ мм рт. ст., при этом в течение первых 2-3 сек развивалась резкая брадикардия до 130-150 ударов в минуту.

Восстановление АД происходило в среднем за 42,2 сек. после нормализации сердечного ритма. Именно этот интеграл нами принимался как сосудистый компонент реакции на АХ и использовался для дальнейших расчётов.

Эндотелий независимая реакция (ЭНЗР) оценивались посредством фармакологической пробы с введением нитропрусида (НП) в дозе 30 мкг/кг, и также характеризовалась снижением САД до $81,8 \pm 8,1$, ДАД до $57,4 \pm 6,9$ и СрАД до $61,0 \pm 3,0$ мм рт.ст. с последующим полным восстановлением в среднем в течение 45 сек. При этом интеграл (площадь под кривой восстановления) использовалась нами в дальнейших расчётах и определялась исходным уровнем артериального давления (чем выше уровень исходного артериального давления, тем больше абсолютная величина его падения, а следовательно и интеграл) и временем его восстановления.

Блокада NO-синтазы с помощью длительного, ежедневного, в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME (N-нитро-L-аргинин метиловый эфир в дозе 25 мг/кг) приводила к достоверному снижению интеграла при проведении ЭЗР (реакция восстановления АД после введения АХ) $695,3 \pm 87,6$ усл.ед. по сравнению с уровнем контроля $1268,0 \pm 74,8$ усл.ед.

Напротив ЭНЗР, являющаяся отражением реакции на введение НП увеличилась в среднем в 2 раза у животных с блокадой NO-синтазы, и интеграл составил соответственно $1375,3 \pm 93,7$ усл.ед. и $3322,7 \pm 116,7$ усл.ед. в группе контроля.

Принципиальная разница в ЭЗ и ЭНЗ реактивности интактных животных и животных с блокадой NO-синтазы (L-NAME зависимой) закономерно привело нас к необходимости выведения специального коэффициента, характеризующего степень эндотелиальной дисфункции - далее «коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД)» (Покровский М.В., 2005), являющегося отношением интеграла ЭНЗР восстановления АД в ответ на введение НП к интегралу ЭЗР восстановления АД в ответ на введение АХ (таблица 1).

Таблица 1

Расчет коэффициента эндотелиальной дисфункции

Группы животных	Функциональные пробы	Δ СрАД сосудистой реакции мм рт. ст.	Время сосудистой реакции сек.	Интеграл сосудистой реакции усл.ед.	Коэффициент эндотелиальной дисфункции
Интактные	АХ	$59,9 \pm 2,9$	$42,2 \pm 0,8$	$1268,0 \pm 74,8$	$1,1 \pm 0,1$,
	НП	$61,0 \pm 3,0$	$45,1 \pm 1,0$	$1375,3 \pm 93,7$	
Получавшие L-NAME	АХ	$68,0 \pm 4,1$	$20,0 \pm 1,4$	$695,3 \pm 87,6$	$5,4 \pm 0,6^*$
	НП	$98,0 \pm 2,0$	$67,4 \pm 1,4$	$3322,7 \pm 116,7$	

* - $P < 0,05$ в сравнении с интактными

Мы рассчитывали КЭД у каждого животного интактной группы и крыс после моделирования блокады NO-синтазы и получили достоверную разницу КЭД соответственно в 5 раз, соответственно 1,1 у интактных и 5,5 у животных, получавших L-NAME.

Показатели абсолютного снижения САД, ДАД, СрАД, времени падения, восстановления, их скоростные характеристики, а также динамика ЧСС при проведении фармакологических проб с АХ и НП не выявили достоверных информационных показателей, несмотря на выраженное достоверное развитие артериальной гипертензии через неделю после ежедневного введения блокатора NO-синтазы (таблица 2).

Динамика показателей АД и ЧСС при моделировании дефицита оксида азота с поледующей коррекцией резвератролом

Группы животных	Фармакологическая проба	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд. в мин.
Интактные	Исходные	137,7 ± 3,7	101,9 ± 4,3	420,0 ± 9,0
	АХ	84,3 ± 4,5	38,7 ± 2,8	416,0 ± 14,0
	НП	83,0 ± 3,7	42,1 ± 4,4	415,0 ± 10,0
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	Исходные	190,3 ± 6,7*	145,0 ± 3,9*	428,0 ± 11
	АХ	110,6 ± 5,2*	82,8 ± 6,6*	426,0 ± 14,0
	НП	88,7 ± 4,7	50,8 ± 4,2	426,0 ± 13,0
Острая проба с резвератролом (2 мг/кг)	Исходные	134,1 ± 6,2	104,2 ± 4,7	386,0 ± 11,0
	АХ	78,8 ± 4,0	38,6 ± 2,7	360,0 ± 9,0
	НП	86,2 ± 3,1	36,7 ± 3,4	417,0 ± 10,0
L-NAME (25 мг/кг)+резвератрол (2 мг/кг)	Исходные	183,8 ± 15,0	140,0 ± 8,3	348,0 ± 11,0
	АХ	55,2 ± 7,7**	32,6 ± 3,3**	356,0 ± 13,0
	НП	86,0 ± 7,9	49,0 ± 9,9	338,0 ± 14,0

* -P < 0,05 в сравнении с интактными; ** -P < 0,05 в сравнении с L-NAME

Таким образом, для дальнейшей оценки влияния фармакологических агентов на ЭЗР сосудистого русла в качестве основного нами использован КЭД, как показатель фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

Острая проба с резвератролом в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно не выявила достоверных изменений КЭД 1,1±0,1 с группой интактных животных.

Однако, при введении резвератрола в дозе 2 мг/кг в сутки на фоне развития NO-дефицита показала, что КЭД у этой группы животных практически был равен таковому у группы интактных животных (таблица 3).

Таблица 3

Показатели эндотелиальной дисфункции в группах животных получавших резвератрол в острой пробе и на фоне L-NAME – индуцированного дефицита NO

Группы животных	Функциональные пробы	Δ СрАД сосудистой реакции	Время сосудистой реакции	Интеграл сосудистой реакции	Коэффициент эндотелиальной дисфункции
Острая проба резвератрола	АХ	62,2±3,4	35,9±2,2	1108,8±77,5	1,2±0,1
	НП	64,0±3,0	44,8±2,5*	1422,4±103,9	
Получавшие L-NAME с резвератролом	АХ	114,5±15,8	31,8±7,1	1663,4±87,6	1,2±0,1
	НП	85,0±6,0	49,8±8,9	2077,2±96,7	

Следовательно необходимо отметить, что резвератрол в данном случае обладает значительной эндотелипротективной активностью при развитии дефицита NO.

Кардипротективные эффекты

Учитывая значимые гипотезы о развитии эндотелиальной дисфункции под влиянием гипо- и реперфузионных повреждений, активации ПОЛ, активации РААС, а также несомненно влияния эндотелиоповреждающего действия гиперлипидемии, сахарного диабета и эстрогенной недостаточности на функциональное состояние миокарда, нами исследовано кардипротективное действие резвератрола на фоне L-NAME - индуцированного дефицита NO. В ранее проведенных исследованиях показано, что одной из

наиболее информативных функциональных проб, позволяющих вскрыть симптомы компенсированной сердечной недостаточности и метаболически реактивной сердечной недостаточности по типу кальциевой перегрузки миокардиоцитов в сочетании с дефектом диастолы являются феномен Анрепа (пережатие аорты) и гипоксическая проба (2).

При проведении пробы с пережатием аорты и оценки падения амплитуды левожелудочкового давления (ЛЖД) при его прямой катетеризации у интактных животных выявлено недостоверное падение ЛЖД на 25 сек пережатия по сравнению с 5 сек в среднем на $17,7 \pm 3,2$ мм рт.ст. (таблица 4).

Таблица 4

Динамика показателей сократимости при проведении нагрузочных проб (M \pm m; в приростах абсолютных значений, n=10)

Нагрузочная проба	Группа	ЛЖД мм рт.ст.	+dp/dt мм рт.ст./с	-dp/dt мм рт.ст./с	ЧСС уд/мин
Исход	I	93,0 \pm 6,5	4279 \pm 247**	2787 \pm 260**	354 \pm 12**
	II	157,5 \pm 4,8*	7654 \pm 584*	5510 \pm 247*	375 \pm 6*
	III	86,6 \pm 4,9**	4217 \pm 360**	2875 \pm 257**	351 \pm 10
	IV	100,8 \pm 11,2**	2843 \pm 217*	1946 \pm 117* **	323 \pm 18**
ПА 5с	I	+149,7 \pm 11,8**	+4041 \pm 154**	+1101 \pm 93**	-89 \pm 7**
	II	+97,4 \pm 8,9*	+2553 \pm 249*	+534 \pm 39*	-25 \pm 4*
	III	+160,4 \pm 10,4**	+6811 \pm 536**	+1013 \pm 97**	-76 \pm 5**
	IV	+125,2 \pm 12,3**	+7494 \pm 665* **	+3326 \pm 268	-54 \pm 3**
ПА 25с	I	-17,7 \pm 3,2**	-959 \pm 90**	-580 \pm 62**	-48 \pm 4
	II	-33,0 \pm 3,0*	-3383 \pm 331*	-1409 \pm 105*	-77 \pm 2*
	III	-20,6 \pm 4,6**	-1115 \pm 32**	-459 \pm 30**	-48 \pm 3
	IV	-16,2 \pm 1,0**	-2757 \pm 68**	-976 \pm 29**	-30 \pm 6
Реоксигенация	I	+104,8 \pm 7,4**	+4610 \pm 247**	+1262 \pm 135**	-123 \pm 9
	II	+54,7 \pm 4,9*	-1255 \pm 388**	-2383 \pm 195*	-143 \pm 3*
	III	+116,8 \pm 5,5**	+5456 \pm 242**	+1869 \pm 166**	-94 \pm 4
	IV	+96,0 \pm 8,9**	+6584 \pm 193**	+2606 \pm 228**	-96 \pm 7

Примечание. 1) I - значения интактной серии, II - при L-NAME-дефиците NO; III-острая проба с резвератролом; IV- L-NAME+ резвератрол; 2) При 25-й секунде (ПА25) изменения абсолютных значений представлены относительно 5-й секунды; 3) * - при p < 0,05 в сравнении с интактной группой; 3) ** - при p < 0,05 в сравнении с группой-- L-NAME-дефицита NO.

Напротив, блокада NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7 суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг приводило к снижению ЛЖД на 25 сек пережатия аорты на $33,0 \pm 3,0$ мм рт.ст. Резвератрол при острой фармакологической пробе достоверно не влиял на пробу с нагрузкой сопротивлением, в тоже время, при хроническом введении резвератрол в дозе 2 мг/кг на фоне блокады NO-синтазы предотвращал развитие скрытой сердечной недостаточности, что выражалось в предотвращении падения ЛЖД, которое составляло $16,2 \pm 1,0$ мм рт.ст., тогда как в группе, получающих L-NAME $33,0 \pm 3,0$ мм рт.ст.% (p < 0,05).

Кардиопротективные эффекты наблюдались также, но уже на уровне метаболического ацидоза и, следовательно, коррекции редокс-потенциала окислительно фосфорилированных процессов метаболизма миокарда обнаружены на примере результатов гипоксической пробы.

У интактных животных прирост сократимости, выражающийся в увеличении ЛЖД в ответ на 3-х минутную гипоксию по сравнению с исходным ЛЖД составил $104,8 \pm 7,4$ мм рт. ст., максимальной скорости сокращения - dp/dt 4610 ± 247 , на максимальной скорости расслабления -dp/dt на $+1262 \pm 135$. Вместе с тем, у животных с моделированием блокады NO-синтазы прирост ЛЖД составил лишь $+54,7 \pm 4,9$ мм рт. ст. При этом наблюдались полиморфные нарушения ритма и экстрасистолы, в 3 случаях из 13 приведшие к фатальным нарушениям ритма или не выходом животных из гипоксической

брадикардии и гипотензии.

Резвератрол в дозе 2 мг/кг не только увеличивал амплитуду ЛЖД при реоксигенации, но и полностью предотвращал гибель животных в ответ на 3-х минутную гипоксическую пробу.

Полученные результаты кардиопротекторного действия резвератрола на фоне блокады NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг объясняются:

1. Плотностью окончаний холинергических постганглионарных волокон блуждающего нерва, выделяющих ацетилхолин и, следовательно, запускающих механизм эндотелийзависимых (связанных с NO-синтазой) вазодилаторных реакций в миокарде гораздо выше, чем в периферических сосудах.

2. На фоне функциональной вазоконстрикции коронарных сосудов и прежде всего, субэндокардиальной их части, резвератрол приводит к большему вкладу NO-зависимых вазодилаторных механизмов реактивной (метаболической) и функциональной (феномен Анрепа или пережатие аорты) гиперемии коронарных сосудов.

3. Миокардиальная микроциркуляция в отличие от периферической с одной стороны характеризуется максимальной экстракцией кислорода из артериальной крови, а с другой, существенно меньшей ёмкостью венозного русла, следовательно, вклад эндотелийзависимых механизмов на уровне миокардиоцитов с точки зрения коррекции метаболического ацидоза на порядок более значимо для миокарда, чем для периферического кровообращения.

Таким образом, полученные результаты позволили выявить выраженные кардиопротективные эффекты резвератрола на фоне блокады NO-синтазы при проведении пробы с пережатием аорты, и пробой на гипоксию.

Интегральные характеристики эндотелио- и кардиопротективных свойств резвератрола

Выявленные нами выраженные эндотелио- и кардиопротективные свойства резвератрола на фоне блокады NO-синтазы с помощью длительного ежедневного в течение 7-суток внутрибрюшинного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг позволили провести расчёт интегральной характеристики эндотелио- и кардиопротективного действия активатора фермента eNOS при формировании облаков в многомерном функциональном пространстве с определением их кластерных различий (рис. 1).

Для формирования интегральной характеристики эндотелио- и кардиопротективного действия резвератрола на фоне блокады eNOS посредством введения L-NAME, нами использован метод визуализации образа в трёхмерном пространстве. В основу идеологии формирования интегральной характеристики нами положена гипотеза о взаимозависимости развития эндотелиальной дисфункции, реактивности на метаболический ацидоз с истощением макроэргов и кальциевой перегрузки на фоне признаков скрытой сердечной недостаточности морфологическим субстратом которой могли бы быть гипертрофия миокардиоцитов (ранее показанная в нашей лаборатории) и истощения запасов гликогена в миокардиоцитах (2).

На рисунке 1 по оси ординат – процент падения ЛЖД при проведении пробы с пережатием аорты, по оси абсцисс – КЭД в условных единицах, по оси Z (в тональном режиме) – прирост ЛЖД в абсолютных значениях на пике реоксигенации.

Как видно, облако, описывающее функциональное состояние сердечно-сосудистой системы животных с блокадой eNOS располагается в верхнем левом углу, напротив, облако, соответствующее интактным животным в правом нижнем. Обращает на себя внимание, резвератрол, как в острой пробе, так и при хроническом введении приближает значения облаков исследуемых серий экспериментов к интактным животным. Чтобы повысить объективность оценки вышеизложенных результатов, применяя способ визуализации данных, параллельно производился расчёт межклассовых расстояний – d ,

т.е. расстояний между центрами облаков соответствующих групп и радиуса облака – r , с использованием тех же значений, на основании которых производилось построение визуальной картины распределения групп в трёхмерной плоскости. При анализе межклассовых различий (таблица 5) следует отметить, что с высокой степенью достоверности показатели групп животных, получавших резвератрол с высокой степенью достоверности отличаются от группы с L-NAME и перекрываются между собой и с группой интактных животных.

Таким образом, способ визуализации в трёхмерном пространстве позволяет более наглядно продемонстрировать взаимообусловленные и потенцирующие эндотелио- и кардиопротективные эффекты резвератрола.

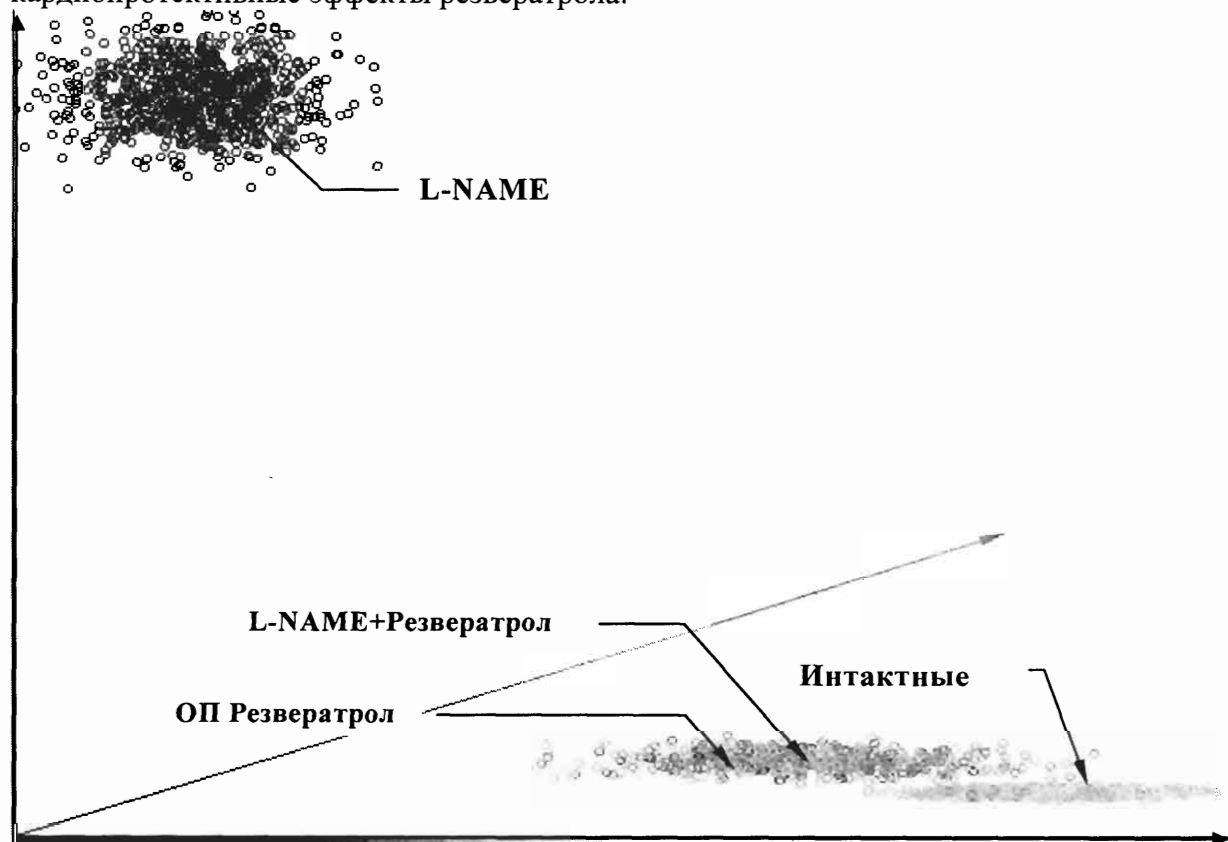


Рис 1. Пространственное положение групп животных, с фармакологической коррекцией резвератролом экспериментальной модели дефицита оксида азота, при проведении функциональных проб

Ось x – процентное отношение величины ЛЖД на 25-й секунде пережатия аорты по сравнению с 5-й; Ось y – коэффициент эндотелиальной дисфункции; Ось z – прирост ЛЖД в абсолютных значениях после реоксигенации (градуирована оттенками серого, градация цветов представлена внизу рисунка).

Таблица 5

Межклассовые расстояния между группами животных в зависимости от показателей функциональных проб групп животных, с фармакологической коррекцией резвератролом экспериментальной модели дефицита оксида азота

№	Группа	I	II	III	IV	r
I	Интактные	•				15,1
II	L-NAME гипертензия	71,3	•			10,6
III	Острая проба с Резвератролом	12,5*	79,8	•		5,9
IV	L-NAME + Резвератрол	9,2*	63,1	20,8*	•	17,4

Примечание. 1) r – радиус облаков соответствующих групп

2) * -границы облаков взаимно перекрываются

Выводы:

1. Показателем эндотелиальной дисфункции в условиях нарушения обмена оксида азота в эксперименте является коэффициент эндотелиальной дисфункции
2. Резвератрол при хроническом введении предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции при введении L-NAME.
3. Резвератрол улучшает показатели сократимости в ответ на нагрузку сопротивлением при пережатии аорты и при реоксигенации после 3-х минутной гипоксии, на модели L-NAME – индуцированного дефицита оксида азота, что свидетельствует о его кардиопротективном действии.

Список литературы

1. Галаган, М.Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо-и эндогенных источников/ М.Е.Галаган, А.В.Широколова, А.Ф. Ванин// Вопр. мед. химии.-1991.-Т.37, № 1. –С. 67-70
2. Исследование кардиопротективного действия каптоприла в эксперименте с регистрацией трансмуральной компрессии в очаге ишемии/ М.В.Покровский, Д.Е.Скопин, Е.Б.Артюшкова и др.//Человек и лекарство: Тез.докл. IV Российк. Нац. Конгр. - М., 1997. - С.102.
3. Меерсон, Ф.З. Метаболизм и функция кардиомиоцита. Руководство по кардиологии / Ф.З.Меерсон.- М., 1982. -С.112-141 .
4. Меерсон, Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З.Меерсон.- М.: Медицина, 1984. -272с.
5. Пашин, Е.Н. Кардиопротективное действие эмоксипина на модели гипоксия-реоксигенация / Е.Н.Пашин // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармации: Матер. конф. - Курск, 1993 - С.171
6. Пичугин, В.В. Биохимические и функциональные аспекты экспериментальной терапии расстройств кровоснабжения и биоэнергетики миокарда в острой стадии регионарной ишемии сердца: Автореф. дис. д-ра мед. наук./ В.В.Пичугин.- М., 1979. -25 с.
7. Применение дибунола для стимуляции репаративных процессов в сердечной мышце при инфаркте миокарда у крыс / В.В.Пичугин, Л.А. Конорев, В.Ю.Полумисков и др. // Фармакология и токсикология. - 1989. - Т.52, №6. -С. 52-56.
8. Deng, L.Y. Effect of hypertension induced by nitric oxide synthase inhibition on structure and function of resistance arteries in the rat / L.Y.Deng, G.Thibault, E.L.Schiffirin // Clin. Exp. Hypertens. -1993. -Vol.15. - P.527-537.
9. Fremont L. Biological effects of resveratrol. Life Sciensis -2000, 66: 663-673.
10. Gehm BD, et all. Resveratrol, a polyphenolic compound found in in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1997 Dec.9; 94:14138-14143.
11. Jager U, Nguyen-Duong H. Relaxant effect of trans-resveratrol on isolated porcine coronary arteries. Arzneimittelforschung / Drug Research.1999; 49: 207-211.
12. J. F. Leikert;, T. R. Rathel;, P. Wohlfart, V. Cheynier, A. M. Vollmar, and V. M. Dirsch Red Wine Polyphenols Enhance Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Subsequent Nitric Oxide Release From Endothelial Cells Circulation, September 24, 2002; 106(13): 1614 - 1617.
13. Pendurthi UR, et al. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. Arterioscler. Throb. Vasc. Biol. 1999 eb;19 (2):419-426.
14. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension J.B.Laursen, S.Rajagopalan, Z.Galis et al. // Circulation.- 1997.-Vol. 95.-P. 588-593
15. T. Wallerath, G. Deckert, T. Ternes, H. Anderson, H. Li, K. Witte, and U. Forstermann Resveratrol, a Polyphenolic Phytoalexin Present in Red Wine, Enhances Expression and Activity of Endothelial Nitric Oxide Synthase Circulation, September 24, 2002; 106(13): 1652 - 1658.

УДК 665.3:547.979.8

СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАРОТИНСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ «МАСЛО ОБЛЕПИХОВОЕ» И «АЕКОЛ»

А.А. Зинченко¹, Л.В. Кричовска², В.Н. Бузов³

¹ГП «Научно-экспертный фармакопейный центр», ²НТУ "ХПИ"
(г. Харьков), ³ООО «Сайбервижн» (г. Москва)

Изучен жирнокислотный состав образцов концентратов масла облепихового различных производителей и каротинсодержащего препарата «Аекол» по модифицированной методике, исключающей окисление ненасыщенных жирных кислот. Получен-

ные результаты позволили предложить новый критерий качества препарата, использование которого позволяет достаточно надежно выявлять фальсифицированные и некачественные препараты.

Препараты на основе каротина (концентрат масла облепихового, получаемого из плодов облепихи, и «Аекол» на основе микробиологического каротина), обладают противовоспалительным и репаративным действием и часто используются при лечении термических и химических ожогов, лучевых поражений кожи и слизистых оболочек, применяют для комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1,2]. Относительно высокая стоимость этих препаратов, их широкий спрос и популярность применения лекарственных средств на основе природного растительного сырья спровоцировали появление в аптечной сети Украины, Российской Федерации и других стран СНГ некачественных и фальсифицированных препаратов. Поэтому разработка новых подходов для надежного выявления фальсифицированной продукции является актуальной задачей в сложившейся ситуации.

По действующим в Украине и РФ нормативно-аналитическим документам (НАД) подлинность каротинсодержащего облепихового масла в лекарственных средствах определяют двумя методами. Спектрофотометрическим методом устанавливают наличие каротиноидов и методом газовой хроматографии, с использованием насадочной колонки, определяют присутствие пальмитолеиновой кислоты, высокое содержание которой характерно для масла облепихи. Такой подход к идентификации препаратов на основе масла облепихи оказывается в настоящее время явно недостаточным, поскольку каротиноиды могут быть получены из другого сырья (например, микробиологически из моркови), а пальмитолеиновая кислота в концентрации до 3,5 % часто присутствует в других растительных маслах.

В значительных количествах (до 27%) пальмитолеиновая кислота присутствует в жирах животного происхождения [3]. На основании проведенных исследований явно фальсифицированных препаратов масла облепихового можно сделать заключение, что значительная часть этих препаратов представляют собой раствор микробиологически полученных каротиноидов в подсолнечном масле, возможно с добавками жира животного происхождения.

Для подтверждения такого предположения был взят препарат "Аекол" на основе микробиологического каротина с суммарным содержанием каротиноидов около 220 мг %. На хроматограмме метиловых эфиров жирных кислот этого образца (рис. 1) явно наблюдается пик метилового эфира пальмитолеиновой кислоты. Таким образом, препарат на основе микробиологического каротина формально полностью соответствует требованиям всем

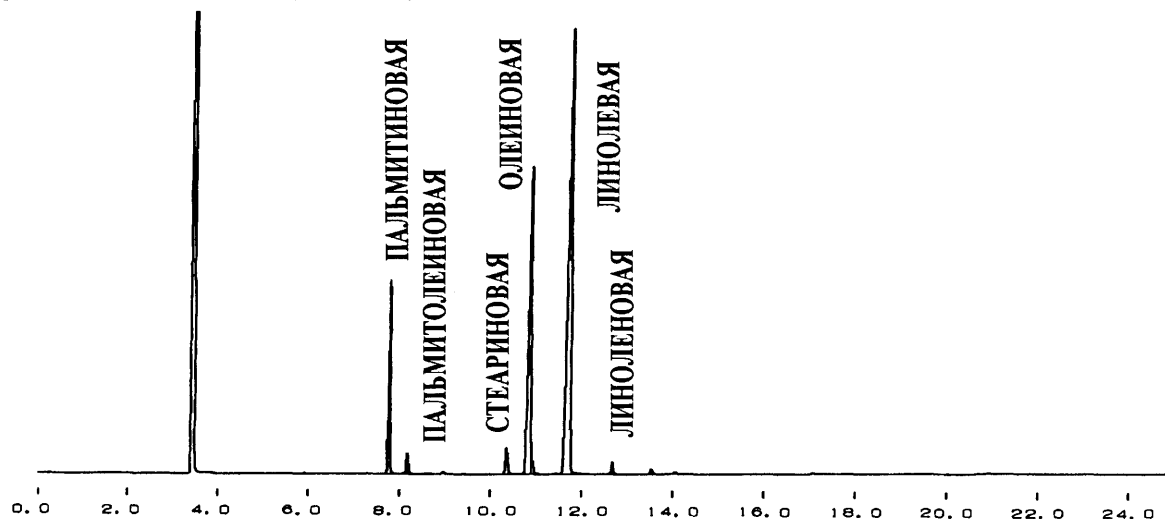


Рис. 1 Хроматограмма метиловых эфиров жирных кислот раствора каротиноидов полученного микробиологическим методом в подсолнечном масле.

Для выявления новых критериев подлинности препаратов на основе облепихового масла были исследованы образцы концентратов полученных из облепихи, выращенной в разных регионах выращенной - Бурятия, концентрат ОАО "Алтайвитамины" (г.Бийск, РФ) и концентрат полученный из облепихи Харьковской области (Украина). Все концентраты облепихового масла были получены путем экстракции сырья легко кипящим гексановым растворителем под торговым названием «Нефрас П1-65/71» с температурой кипения до 71 °С по ТУ38.1011228-90.

Прежде всего, дополнительно, было проведено изучение жирно-кислотного состава концентратов масла облепихового с использованием растворов метиловых эфиров для дальнейшего хроматографирования [4,5]. Хроматографирование проводили на хроматографе GC-14В, оснащенный автоинжектором АОС-14 и интегратором С-Р7а, производства фирмы "Shimadzu" (Япония) в двух вариантах условий приведенных в табл. 1. Первые условия были близки к условиям приведенным в действующих в Украине и РФ НАД на концентрат облепихового масла, а вторые – с использованием специализированной для разделения метиловых эфиров жирных кислот капиллярной колонки подобраны таким образом, чтобы обеспечить максимальное разделение метиловых эфиров жирных кислот [6,7]. В этих же условиях хроматографировали смесь стандартных образцов метиловых эфиров насыщенных жирных кислот C₁₄ – C₂₀, олеиновой кислоты и метиловых эфиров жирных кислот подсолнечного масла. Условия хроматографирования исследуемых растворов метиловых эфиров жирных кислот концентрата масла облепихового и Аекола: Т = 190°С, сорбент- хроматон N AW, размер частиц 0,160 – 0,200 мм, с нанесенной в количестве 9% неподвижной фазой полидиэтиленгликольсукцинат, скорость газа-носителя (гелий)-35 мл/мин.

Типичные хроматограммы метиловых эфиров жирных кислот концентрата масла облепихового, полученные в обоих условиях показаны на рис. 3 и 4.

Как видно на хроматограмме, полученной в условиях 2, сразу за пиком метилового эфира олеиновой кислоты наблюдается дополнительный пик, превосходящий по величине пик метилового эфира олеиновой кислоты. На этой же хроматограмме и на хроматограмме полученной в условиях 1, между пиками метиловых эфиров пальмитоолеиновой и стеариновой кислот присутствует пик время удерживания, которого близко, но не совпадает со временем удерживания пика метилового эфира гептадекановой кислоты.

Исходя из положения пиков на хроматограмме, полученной в условиях 2, и сравнивая с хроматограммами стандартной смеси метиловых эфиров жирных кислот и метиловых эфиров подсолнечного масла, можно предположить, что пик, следующий за пиком метилового эфира олеиновой

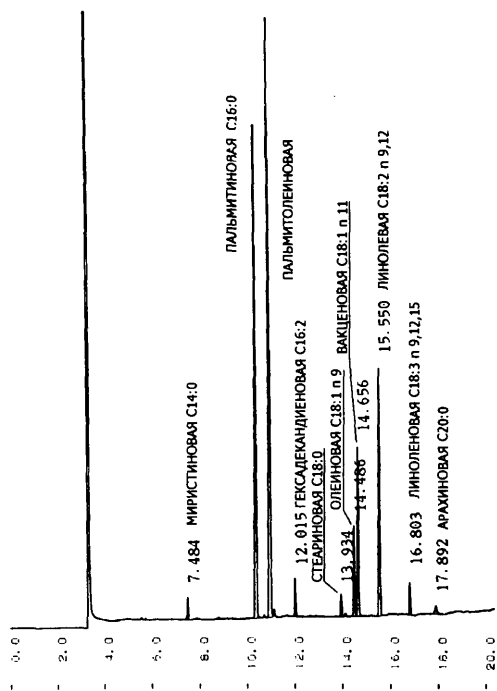


Рис. 3. Хроматограмма метиловых эфиров жирных кислот концентрата масла облепихового полученная в условиях 2. (капиллярная колонка)

кислоты, принадлежит метилому эфиру цис-вакценовой кислоты.

Пик, который расположен между пиками метиловых эфиров пальмитоолеиновой кислоты и стеариновой кислоты принадлежит метилому эфиру, редко встречающейся в таких количествах в растительных маслах, гексадекадиеновой кислоты.

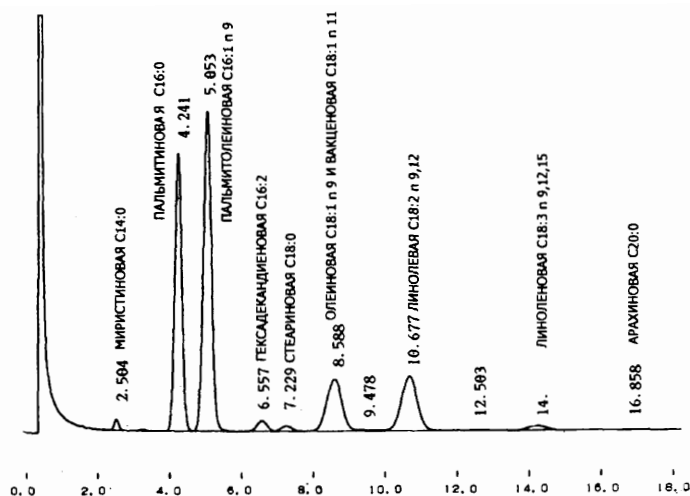


Рис. 4. Хроматограмма метиловых эфиров жирных кислот концентрата масла облепихового полученная в условиях 1 (насадочная колонка)

Для подтверждения этого предположения, полученные по описанной выше методике метиловые эфиры жирных кислот растворяли в 2 мл н-ундекана и гидрировали при $T=120^{\circ}\text{C}$ в присутствии катализатора - пироморфного никеля, полученного путем термического разложения 0,1 г формиата никеля при температуре 130–140 С в атмосфере водорода. Гидрирование проводили в той же установке, в которой получали метиловые эфиры (рис 2). Вместо инертного газа в капилляр, длина которого была увеличена до дна колбы, подавали со скоростью 10 мл/мин водород. Хроматограммы гидрированных метиловых эфиров жирных кислот показаны на рис. 5.

При сравнении хроматограмм до и после гидрирования видно, что метиловые эфиры пальмитолеиновой кислоты и гексадекадиеновой кислоты гидрируются до метилового эфира пальмитиновой кислоты, а метиловые эфиры олеиновой, вакценовой, линолевой и линоленовой кислот гидрируются до стеариновой кислоты.

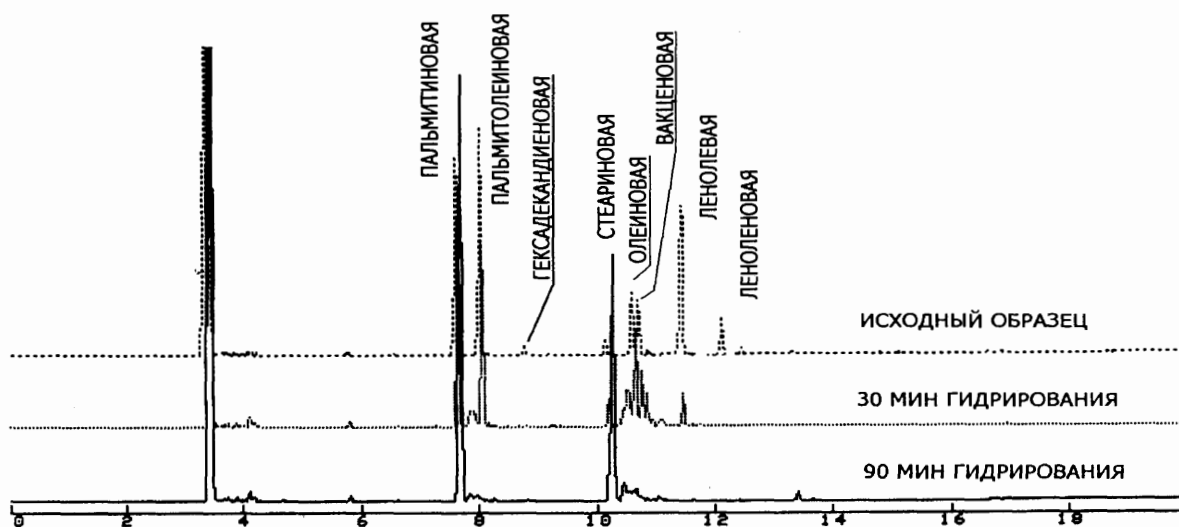


Рис. 5. Хроматограммы метиловых эфиров жирных кислот масла облепихового полученные в процессе гидрирования

Таким образом было установлено, что пики расположенные за пиком метилового эфира стеариновой кислоты соответствуют метиловым эфирам ненасыщенных жирных кислот, а пик расположенный между пиками метиловых эфиров пальмитолеиновой и стеариновой кислот соответствует метиловому эфиру гексадекандиеновой кислоты.

Интересной особенностью концентрата облепихового масла является значительное преобладание вакценовой кислоты (двойная связь в 11 положении) над олеиновой кислотой (двойная связь в 9 положении). По-видимому, биосинтез ненасыщенных жирных кислот в облепихе в значительных количествах происходит не по преобладающей для большинства растений схеме А [8,9], а по схеме Б с предварительным преобладанием окислительных процессов образования двойных связей над процессами наращивания углеродной цепи. Данную особенность можно использовать для идентификации препаратов содержащих концентрат облепихового масла. В таблице приведены результаты определения состава жирных кислот в исследуемых образцах концентрата масла облепихового.

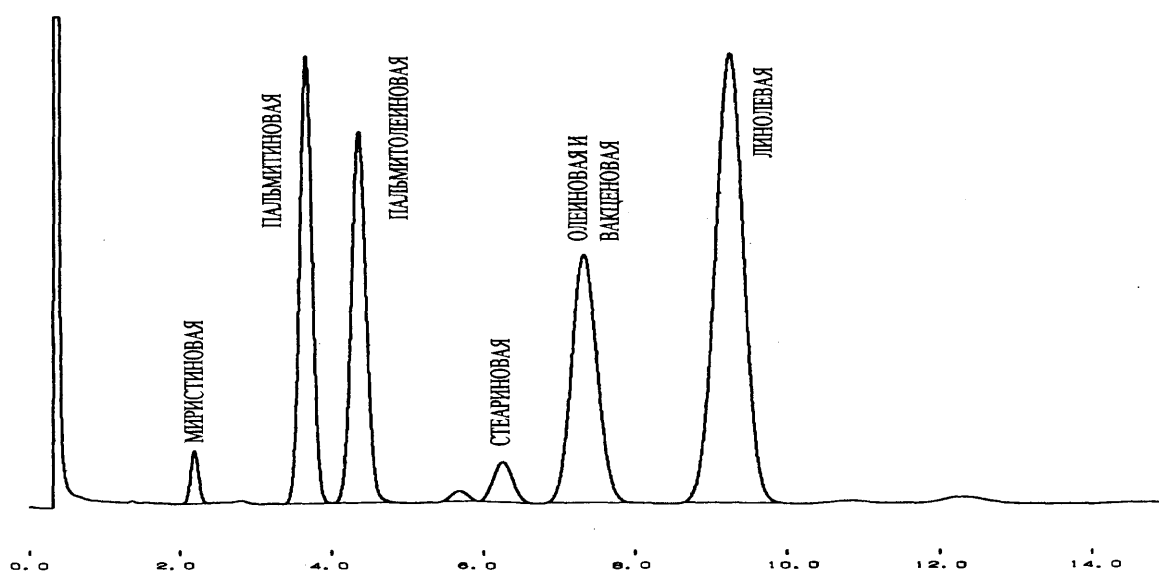


Рис. 7 Хроматограмма метиловых эфиров жирных кислот качественного образца масла облепихового

Как видно из приведенных результатов, во всех исследованных образцах концентрата концентрация пальмитолеиновой кислоты превосходит концентрацию пальмитиновой кислоты, а концентрация вакценовой кислоты превосходит концентрацию олеиновой кислоты. Поэтому, для такого часто фальсифицируемого препарата как масло облепиховое, критерием подлинности может быть не только наличие пиков соответствующих пальмитолеиновой и вакценовой кислот, а и отношение площадей пиков метиловых эфиров кислот пальмитолеиновой и пальмитиновой, а так же вакценовой и олеиновой кислот.

Рассчитать значение отношений концентраций пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот для качественного препарата можно, принимая во внимание то, что в действующих НАД на готовые препараты количественное содержание концентрата облепихового масла (или самого масла) оценивается спектрофотометрическим методом по количественному содержанию каротиноидов.

Так, в НАД, действующей на масло облепиховое в РФ и в Украине, указано содержание каротиноидов не менее 180 мг %.

В тоже время максимальная концентрации каротиноидов в концентрате масла облепихового, установленная за период наблюдений более 15 лет, составляет 640 мг %, поэтому при приготовлении готовой лекарственной формы масла облепихового макси-

мально возможное разведение концентрата подсолнечным маслом не должно превышать 3,5.

Таблица 1

Жирно-кислотный состав различных образцов масла облепихового и «Аекола»

Наименование и обозначение жирной кислоты	Содержание жирной кислоты в % (отн.)			
	Аекол (2003)	АКХ «Облепиховый», РФ (2001 г)	ОАО «Алтайвитамины» РФ (2001 г)	Харьковская обл. (Украина) (2001 г)
C14:0	0,69	0,670	0,62	0,72
C 16:0	29,2	31,2	30,0	33,3
C16:1, n 9	38,3	36,1	37,6	35,0
C16:2, n 9,6,12	1,31	1,3	1,0	1,1
C18:0	1,4	1,3	1,9	1,5
C18:1, n 9	5,0	4,7	5,0	5,2
C18:1, n 11	8,0	8,1	8,3	6,9
C18:2, n 9,12	13,6	13,6	13,3	14,2
C18:3 n 9,12,15	1,5	1,6	1,4	1,5
Другие кислоты	1,0	1,4	0,9	0,5

В самом подсолнечном масле, по требованиям действующего в большинстве стран СНГ ГОСТа 30623-98, содержание пальмитиновой кислоты должно быть в пределах от 5,6 до 7,6 %, а пальмитолеиновой кислоты от 0 до 0,3 %

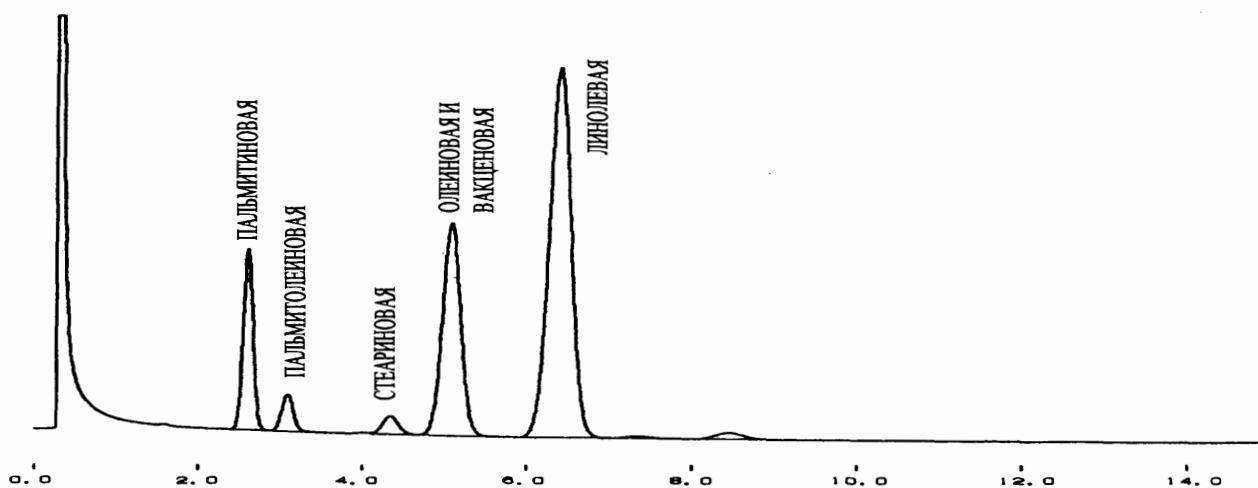


Рис. 8 Хроматограмма метиловых эфиров жирных кислот некачественного образца масла облепихового

Исходя из этих данных, и данных приведенных в таблице 1, видно, что максимально возможная концентрация пальмитиновой кислоты в готовом продукте после разведения в 3,5 раза концентрата масла облепихового маслом подсолнечным, может составлять 15%, а минимально возможная концентрация пальмитолеиновой кислоты – 10 %. Следовательно, если оба компонента препарата соответствовали требованиям нормативных документов, максимально допустимое соотношение концентраций пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот в готовой лекарственной форме должно быть не более 1,5. Рассчитанное таким же образом значение отношения концентраций олеиновой и вакценовых кислот должно быть не более 15.

Для надежного разделения пиков метиловых эфиров олеиновой и вакценовой кислот необходимо использовать специальную капиллярную колонку, что для большинства предприятий – изготовителей препаратов на основе растительного сырья и контролирующих лабораторий экономически может быть невозможным из-за высокой стоимости колонки (около 1000eur). Поэтому, в качестве основного критерия подлин-

ности препаратов на основе облепихового масла в настоящее время целесообразно использовать наличие на хроматограммах испытуемых образцов пика метилового эфира пальмитолеиновой кислоты и соотношение площадей пиков метиловых эфиров пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот. Предлагаемый критерий оценки качества и подлинности масла облепихового был использован при анализе 12 образцов препарата 5 украинских (7 образцов) и 4 российских производителей.

Результаты анализа показали, что все образцы масла облепихового украинских производителей не соответствовали предлагаемому критерию подлинности, при этом минимальное значение отношения концентраций пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот имело значение 4,5, а в 5 образцах содержание пальмитолеиновой кислоты не превышало 1%.

Из образцов российских производителей 2 образца препарата имели значение отношения концентраций пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот равное 1,02 и 1,50, т.е. практически полностью соответствовали предлагаемому критерию, а остальные образцы имели значение отношения концентраций пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот от 1,77 до 2,4, причем значение 2,4 имел образец не лекарственного препарата, а пищевой добавки, качество которой регламентировано ТУ 9197-065-21-428156-2000 РФ.

Интересно отметить, что полностью соответствовали предлагаемому критерию подлинности только те образцы лекарственного препарата «Облепиховое масло», которые были произведены на предприятиях, перерабатывающих растительное сырьё и выпускающие концентрат облепихового масла в качестве сырья для других предприятий. Типичные хроматограммы метиловых эфиров жирных кислот образцов облепихового масла, для которых значение отношения концентраций пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот соответствует и не соответствует предлагаемому критерию показаны на рисунках 7 и 8.

Предложенный критерий контроля качества препаратов на основе облепихового масла позволяет более объективно, чем используемые в настоящее время показатели оценить качество препарата, поскольку фармакологические свойства масла облепихового определяются не только наличием и количеством каротиноидов и ненасыщенных жирных кислот, а и в значительной мере содержанием фитостерина, витаминов и других биологически активных веществ [10], наличие и количество которых в препаратах в действующих НАД не нормируется.

Выводы

1. Проведены исследования жирнокислотного состава концентрата масла облепихового, различных производителей по методике, исключающей окисление ненасыщенных жирных кислот. Методика может быть выполнена как на насадочной, так и на капиллярной колонке и доступна для выполнения в большинстве контрольно-аналитических лабораторий.

2. На основании полученных результатов предложен новый критерий оценки качества облепихового масла – отношение концентраций пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот. Предложенный критерий, позволяющий объективно выявлять фальсифицированные и некачественные препараты.

3. Предлагаемый критерий подлинности препарата применен при анализе 12 образцов масла облепихового, при этом было выявлено, что значительная часть образцов представляют собой фальсифицированные препараты.

Литература

1. Машковский М.Д., Лекарственные средства. – 13-е издание, Харьков: Торгсин, 1997. Т. 1–2.
2. Кричовская Л.В. Химия, биохимия, и технология биологически активных каротинсодержащих средств на основе растительного масла и жиров. - Харьков.-1997г.- 210 с.
3. Беззубов Л.П. Химия жиров. - М.: Пищевая промышленность, 1975, С. 280.
4. Лурье А.А. Хроматографические материалы. – М.: Химия, 1978. – 438 с.

5. Дженнингс В., А. Рапп. Подготовка образцов для газохроматографического анализа. – М.: Мир, 1986. 116 с.
6. Берчфильд Г., Э. Сторрс., Газовая хроматография в биохимии – М.: Мир, 1964.
7. Коцев Н., Н. Пецев. Наръчник по газова хроматография. София, Университетско изд. «Св. Клемент Орхидски» 1994, с.439.
8. Уайт А., Ф.Хендлер, Э.Смит, Р.Хилл, И.Леман. Основы биохимии – М.: Мир, 1981.- Т. 1-3.
9. Ленинджер А. Биохимия.- М.: Мир, 1976 С. 957.
10. Цибилова Д.Ц., Д.Б. Распутина, Д.Н. Зылыкеева и др. К исследованию листьев и шрота облепихи – Биология, химия и фармакология облепихи. Сб. – Новосибирск, Наука, 1983.- С.107.– 109.

УДК 665.3:547.979.8

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЧИСТОГО СИНТЕЗА ПРОВИТАМИНА А В УСЛОВИЯХ ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Л.В.Кричковская, Е.А. Кунщикова, Е.Т. Жияякова, С.И. Чернышов

Национальный технический университет «ХПИ, (г. Харьков),

Белгородский государственный университет, (г. Белгород)

Крахмально-паточный комбинат (г. Верхне-Днепровск)

Интерес к производству биологически активных веществ биотехнологическими методами обусловлен, в том числе и экологическим состоянием окружающей среды. В последнее время экологическое состояние почв, снижение ее плодородия и накопление различных источников заболеваний растительного сырья с одновременным снижением посевных площадей, а также отсутствием на Украине плантаций облепихи, заставляют уделять все более пристальное внимание биотехнологическим способам получения биологически активных веществ, например, таких как каротин. Они находят всё более широкое применение при разработке новых лекарственных препаратов. Проблема оптимизации биосинтеза β -каротина привлекает внимание исследователей в связи с расширением областей практического применения β -каротина и в народном хозяйстве.

Среди изученных микроорганизмов сверхсинтез установлен у мицелиального гриба *Blakeslea trispora*, используемого в настоящее время для промышленного получения микробиологического каротина. Муконовый гриб, обладая способностью к сверхсинтезу каротина и жирных кислот линолево-линоленового типа, представляет собой хорошую мишень для изучения действия различных химических факторов на образование липидных продуктов и физиологическое поведение биомассы микроорганизмов.

На основе анализа экспериментальных данных, полученных при культивировании микрогриба, проведена оценка состояния опытно-промышленного процесса микробиологического синтеза бета-каротина; изучены закономерности ассимиляции основных источников питания продуцентом, влияние изменения рН на накопления целевого продукта ферментации. Установлена зависимость выхода бета-каротина от времени введения в ферментационную среду стимуляторов каротиногенеза никотинамида и β -иона.

Исследовано влияние ряда витаминов на рост *Blakeslea trispora*. Показано, что никотинамид угнетает рост, а витамины А, В₂, В₆, К₃ интенсифицируют его. Полученные результаты позволили выработать условия оптимизирующих воздействий на биотехнологическую систему, оценить целесообразность и направление оптимизации отдельных параметров производства микробиологического каротина.

На основании проведенных исследований разработаны, проверены в опытно-промышленных условиях на Верхне-Днепровском крахмалопаточном комбинате предложения по оптимизации существующего процесса получения бета-каротина, что позволило заметно улучшить его показатели: увеличить выход целевого продукта и, как следствие, снизить его себестоимость.

Для выработки тактики оптимизирующих воздействий на исследуемый процесс

выполнены эксперименты по изучению влияния основных технологических параметров на выход целевого продукта, данные приведены в табл. I. Выявлена положительная корреляция выхода бета-каротина с исходной концентрацией аминного азота ($R=32\%$). Всего в процессе ферментации гриб использует около 64 % аминного азота питательной среды. Положительная корреляция обнаружена также между начальной концентрацией редуцирующих веществ и конечным накоплением биомассы ($R = 21\%$), что согласуется с общепринятым взглядом на углеводы как на ростовые субстраты. С выходом целевого продукта этот параметр значимо не коррелировал. Не обнаружено связи между начальной концентрацией неорганического фосфора с конечными значениями накопления биомассы и бета-каротина. В процессе ферментации он используется в среднем на 49%. (табл. 1).

Для более точной оценки зависимости выхода бета-каротина от продолжительности процесса во всех ферментациях изучена динамика накопления целевого продукта во временном интервале 38-100 часов.

Описанные выше опыты выполнены в регламентном режиме введения стимулятора каротиногенез - β -ионон на 47 ч. ферментации. Однако, разные авторы рекомендуют вводить бета-ионон в ферментационную среду в период от 24 до 48 часов с начала ферментации. Поскольку бета-каротин является вторичным метаболитом, было установлено, что стимулятор целесообразно вносить в ферментер после окончания интенсивного роста гриба, то есть в период окончания трофофазы и начала идиофазы. Показано, что для *Blakeslea trispora* этот период начинается в районе 37 часов с начала его культивирования в ферментере [1]. С учетом этих данных проведено исследование зависимости выхода целевого продукта от времени введения стимулятора. Последний параметр изменяли в диапазоне 35-50ч с начала ферментации. Все ферментации (60) выполнены в соответствии с технологическим регламентом без явных отклонений. Среднестатистическая продолжительность процесса выдерживалась на уровне 100ч. Отдельные операции отличались по времени введения стимулятора.

Таблица 1

Основные технологические параметры ферментации β -каротина

Параметры	M \pm m
Начальная концентрация аминного азота, мг%	72,91 \pm 2,823
Начальная концентрация редуцирующих веществ, %	1,69 \pm 0,07
Начальная концентрация неорганического фосфора, кг/мл	436,82 \pm 12,34
Посевная биомасса (+) штамма, кг	1,36 \pm 0,06
Посевная биомасса (-) штамма, кг	12,96 \pm 0,49
Конечная концентрация аминного азота, мг%	26,64 \pm 0,53
Конечная концентрация редуцирующих веществ, %	0,23 \pm 0,006
Конечная концентрация неорганического фосфора, мкг/мл	228,3 \pm 6,6
Конечное рН (начальное – 6,31 \pm 0,07)	7,01 \pm 0,04
Конечное накопление биомассы, г/л	37,34 \pm 0,68
Конечное накопление бета-каротина, г/л	1,25 \pm 0,07

Изменения других параметров процесса носили пассивный характер. В табл. 2 показано влияние времени введения стимулятора каротиногенеза в культуральную жидкость в процессе ферментации на выход продукта.

При снижении времени введения бета-ионона с 50 до 40 часов выход каротина преимущественно повышается, а далее наблюдалось некоторое снижение синтеза. Исход ферментации определяется кислотностью питательной среды до и после стерилизации, на 35 ч процесса приводят к снижению выхода бета-каротина; рН же на 20 ч связан с выходным параметром обратной зависимостью.

С учетом выявленной неоднозначности влияния кислотности среды изучена динамика изменения рН культуральной жидкости в течение ферментации. На начальных

этапах ферментации рН среды несколько снижается, а после 10-20 ч начинает возрастать. К 35 ч рН во всех случаях превышает исходное значение (в среднем 6,5 против 6,3) и далее до конца ферментации повышается вплоть до слабоосновных значений. Снижение кислотности культуральной жидкости в ходе ферментации объясняется, вероятно, накоплением в ней основных веществ, в том числе аммиака [2].

Таблица 2

Параметры ферментации в опытах по оценке состояния процесса биосинтеза бета-каротина

Параметры	Изменение параметров в процессе ферментаций	
	72 часа	100 часов
Аминный азот, мг%	72-93	93-120
Фосфор, мкг/мл	254-410	410-492
Редуцирующие вещества, %	0,9-1,8	1,8-2,7
рН после стерилизации	6,5-6,9	6,3-6,9
рН на 20 ч	6,1-6,5	6,3-6,8
рН на 35 ч	7,1-7,6	7,2-9,3
рН до стерилизации	7,2-7,6	7,1-9,2
Посевная биомасса (+) штамма, кг	0,92-1,09	1,03-1,49
Посевная биомасса (-) штамма, кг	4,50-10,90	10,85-13,95
Биомасса на 35 ч, г/л	14-26	26,00-40,35
Бета-каротин на 35 ч, г/л	0,07-0,18	0,06-0,07
Бета-каротин на 45 ч, г/л	0,25-0,48	0,15-0,28
Бета-каротин конечный продукт, г/л	1,14-1,32	1,12-1,26

Известно, что максимальная скорость синтеза бета-каротина у *Blakeslea trispora* достигается в интервале рН 6,4-6,7, в изучаемой же биотехнологической системе, рН к концу ферментации повышается до 7,0-7,3. Установлена положительная корреляция исходных и конечных значений рН питательной среды (K=24%). Высокие значения рН в начале ферментации могут привести к чрезмерному ее защелачиванию к моменту окончания процесса. Характер изменения рН среды на начальных этапах ферментации объясняется особенностями ассимиляции глюкозы продуцентом. Изучение динамики расходования редуцирующих веществ питательной среды свидетельствует об их практически полном исчерпании к 10-20 часам ферментации.

Одновременно образуются органические кислоты, коэффициент корреляции рН на 20 ч и исходных редуцирующих веществ составляет -21 %. Поскольку катаболизм глюкозы у гриба протекает по пути гликолиза, уменьшение рН питательной среды объясняется, видимо, накоплением пировиноградной кислоты. Установлено, что к 10-20 часам ее концентрация в культуральной жидкости достигает $3 \cdot 10^{-2}$ - $3 \cdot 10^{-3}$ мас. %. Под воздействием пируватгидрогеназного мультиферментного комплекса пируват превращается в ацетилкоэнзим А и включается в энергетический и конструктивный метаболизм, в том числе и каротиногенез [2].

По данным [3], изученные концентрации редуцирующих веществ в исходной питательной среде (0,9-2,7%) положительно коррелируют с накоплением биомассы и отрицательно - с выходом целевого продукта. Увеличение концентрации глюкозы сверх 1,7 % статистически достоверно угнетает каротиногенез. Таким образом, высокий выход целевого продукта обеспечивается средами, содержащими все необходимые источники питания в количествах, достаточных для наиболее быстрого накопления максимально возможной биомассы при одновременном исчерпании к этому моменту глюкозы.

Согласно полученным экспериментальным данным, повышение концентрации аминного азота в питательной среде целесообразно. Однако, он ассимилируется за все время ферментации в среднем на 64 %. Это происходит в том случае, если процесс лимитируется не азотом, а другим компонентом экстракта. По данным экспериментов, наиболее высокий выход бета-каротина (выше 1,4 г/л) достигается при концентрации

аминного азота в исходной питательной среде 125 мг %. Поэтому при приготовлении производственной питательной среды кукурузный экстракт необходимо вносить в нее в количествах, обеспечивающих указанную концентрацию аминного азота.

С целью экспериментальной проверки полученных выводов на опытно-промышленном оборудовании Верхнеднепровского крахмалопаточного комбината проведены пробные ферментации. При этом соблюдались следующие значения технологических параметров: аминный азот -125 мг %; редуцирующие вещества - 1,7 %; неорганический фосфор -260 мкг/мл; рН питательной среды перед ее стерилизацией - 7,0; время введения стимулятора каротиногенеза - 40 ч; соотношение (+) и (-) форм посевного материала - 0,26; продолжительность процесса - 100 ч. По результатам нескольких (8) таких ферментаций выход каротина повысился по сравнению с исходным в 1,3 раза (в среднем 1,62 против 1,24 г/л), а накопление биомассы в конце ферментации. увеличилось на II % (в среднем 42,55 против 38,21 г/л).

Результаты опытно-промышленных испытаний свидетельствуют об эффективности оптимизации исследуемого биотехнологического процесса и возможности значительного улучшения показателей производства при использовании на практике предложенных рекомендаций. Продолжительность ферментации - легко регулируемый параметр, от правильного выбора которого в значительной степени зависят эффективность использования оборудования, себестоимость целевого продукта и как следствие - экономическая эффективность производства.

Таким образом, используя регулирующие факторы биотехнологического процесса можно увеличить выпуск экологически чистого продукта – провитамина А - β-каротина.

Литература

1. Бобнева С.М. и др. Способ получения β-каротина //А.с. СССР № 434751.
2. Бондарь И.В., Санникова В.М. Зависимость каротино-синтетической активности культуры *Blakeslea trispora* от условий хранения. //Биотехнология.- 1985.- №4.- С. 47-48.
3. Васильченко С.А., Кунщикова И.С., Бондарь И.В. Ассимиляция аминокислот культурой *Blakeslea trispora* //Микроб.журнал.- 1990.- Т.52, №1, -С. 32-34.

УДК 577.12:612.392.83

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕЧЕНИ ПТИЦ ПРИ ВЫПАИВАНИИ ИМ РАСТВОРОВ ЙОДОВИДОНА И БЕТА-КАРОТИНА

Л.Р. Закирова¹, Д.В. Дейнеко², А.Я. Старокожева¹

1 – БелГУ

2 – ВНИИ животноводства, Подольск

Йод - важнейший биомикроэлемент, активно влияющий на обмен веществ в организме. Выполняет свои биологические функции в составе йодированных производных тиронина - тиреоидных гормонов -трийодтиронина и тироксина. В норме в организме взрослого человека содержится примерно 20-30 мг йода (диаграмма 1). В крови здорового человека содержится 8,5±3,5 мкг% йода, от 0,5 до 1,0 мкг% составляют иодиды, остальное - белоксвязанный йод, 35% йода находится в плазме крови. Принято считать, что человек должен получать минимум 50-60 мкг йода в сутки. Однако для нормального функционирования щитовидной железы, а также течения метаболических процессов в организме здорового человека (по данным Министерства Здравоохранения РФ) суточная потребность человека в йоде в среднем 3 мкг на 1 кг веса тела.

Недостаток поступления йода в организм приводит к нарушению функции щитовидной железы - компенсаторному увеличению массы ткани щитовидной железы за

счет преимущественного разрастания соединительной ткани, т.е. к её гиперплазии, что может привести и к развитию эндемического зоба.

Специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в новом глобальном докладе о положении дел в области обеспеченности йодом [6] утверждают, что недостаток йода является значительной угрозой для здоровья и развития людей во всем мире, прежде всего детей дошкольного возраста и беременных женщин. Информация из Глобального банка данных ВОЗ по дефициту йода, в котором собраны сведения о концентрации йода в моче и количестве больных, страдающих зобом, свидетельствует о том, что из 54 государств мира, где ощущается дефицит йода, в 40 зафиксирован мягкий уровень дефицита, и в 14 – умеренный или же серьезный дефицит йода [6].

Известно, что проблема йодного дефицита чрезвычайно актуальна и для России, так как более 70% густонаселенных территорий страны имеют недостаток йода в воде, почве и продуктах питания местного происхождения. Увеличивается распространенность эндемического зоба, который стал регистрироваться, начиная с раннего возраста.

Белгородская область относится к неблагоприятной зоне по йодному обеспечению.

Распространенным способом решения проблемы йодной недостаточности является - универсальная солевая йодизация. Однако, при применении йодированной соли возникают некоторые проблемы: во-первых, входящий в такую соль неорганический йод - йодид калия - соединение нестабильное, подвержено разрушению при хранении и термической обработке продуктов (потери йода достигают 20-60%); во-вторых, йодид калия полностью поглощается щитовидной железой и, по данным специалистов ВОЗ [6], в 29 странах мира концентрация йода в организме несколько превышает необходимый уровень или чрезмерно высока, а ежедневное потребление йода в объемах, превышающих безопасный уровень, может привести к дисфункции щитовидной железы в восприимчивых группах населения.

С биологической точки зрения для восполнения недостатка йода человеку предпочтительнее использовать лекарственные препараты, продукты питания, биологически активные добавки, содержащие йод, входящий в состав белковых соединений.

Исследованиями, выполненными Институтом питания РАМН и Эндокринологическим научным центром РАМН, показано, что усвоение йодированного белка происходит строго индивидуально, в зависимости от степени йодной недостаточности каждого конкретного человека и основано на участии специального фермента в регулировании йодного обмена (дейодиназы).

Так, отечественными учеными разработаны различные препараты, содержащие йод именно в комплексе с белком: например, препарат «Йод-актив» разработан в качестве пищевой и биологически активной добавки, содержащий йод в виде казеина, а также препарат «Йод-дрожжелизин» - витаминно-аминокислотный концентрат из пекарских дрожжей, насыщенный йодом и др. подобные препараты.

Кроме этого, в настоящее время, перед учеными стоит проблема разработки способов обогащения йодом доминантных для человека продуктов питания животного происхождения (молоко, мясные продукты, куриные яйца), в которых йод находится в составе органических соединений, усвоенных и трансформированных организмом животных, поскольку, как известно, высокой эффективностью обладают казеиновые и другие природные белковые комплексы йода.

С этой целью сотрудниками кафедры биохимии и фармакологии проводились исследования по изучению насыщения продуктов питания животного происхождения такими препаратами как йодовидон (произ-во Шварцевского хим. комбината Тульской обл.), в чистом виде и в сочетании с вододисперсной формой бета-каротина (произ-во ООО «Полисинтез» г.Белгород).

Йодовидон это органический комплекс йода с поли-N-винилпирролидоном. Его молекулярная структура полностью не исследована, однако, известно, что это соединение очень стабильно, растворимо в воде, не разлагается с течением времени, не подвер-

гается деструкции в щелочной среде, что важно для нормального проникновения этого вещества в желудок, где происходит начальный этап его всасывания.

Преимущество этого препарата состоит в его большей стойкости при хранении и более равномерном распределении по организму.

Физиологический опыт был проведен в условиях вивария БелГУ на курах-несушках кросса Иза-Браун (30 птиц). Схема опыта приведена в таблице 1. Птиц разделили на три группы: контрольную, I - опытную и II -опытную. Птицам I опытной группы помимо основного рациона 1 раз в 4 дня перед вечерним кормлением вводили по 1 мл раствора йодовидона. Птицам II опытной группы в тоже время давали по 1 мл раствора, содержащего йодовидон и вододисперсный бета-каротин. Курам контрольной группы вводили по 1 мл дистиллированной воды. Выпаивание исследуемых препаратов и воды проводили в течение пяти недель.

Таблица 1

Схема опыта

Группа	Количество птиц	Схема кормления	Доза йода, мг/гол*сут	Длительность выпаивания препаратов, сут
Контрольная	10	ОР (основной рацион)	0,435	35
I - опытная	10	ОР+р-р йодовидона	0,885	35
II - опытная	10	ОР+р-р йодовидона и бета-каротина	0,885	35

По окончании опыта осуществили убой птицы (по три из каждой группы) и отобрали образцы печени птиц для биохимического и морфологического исследований.

Выбор печени для исследования был не случаен. Печень по своей полифункциональности, многообразию и интенсивности обменных процессов занимает уникальное, ведущее место в организме, которое позволяет ей выполнять роль центрального гомеостата [3].

Координация разнообразных потоков материалов, организация сложных форм «метаболического поведения», адаптированного к потребностям организма в различных «метаболических ситуациях», позволяют называть этот орган «метаболическим мозгом» [5].

Определение концентраций органических и минеральных веществ в гомогенате или в высушенных образцах печени осуществляли принятыми в клинической биохимии животных методами [1,2].

Гистологический препараты готовили согласно методам классической гистотехники [7].

Микроскопирование и микрометрию и материала проводили на микроскопе ЛОМО Микмед-2 при помощи современной компьютерной программы «ВидеоТест-Мастер-Морфология» на персональном компьютере.

Полученный цифровой материал был обработан статистически с использованием программы Excel. При определении достоверной разницы между показателями контрольной и опытных групп использовали аргумент Стьюдента и таблицы Фишера-Снедока по вычислению критерия достоверности. Результаты считали достоверными, начиная со значения $p < 0,05$.

Таблица 2

Биохимические показатели печени птиц

Группа	Сухое вещество, %	Жир, %	Азот общий, %	Протеин, %	Белок, %
Контроль	27,89±0,72	4,33±0,39	3,53±0,02	22,09±1,05	18,69±0,59
Опыт I	27,44±0,94	5,0±0,28	3,35±0,98	20,93±0,60	17,38±0,57
Опыт II	27,09±0,85	5,22±0,55	3,25±0,17	20,31±1,08	17,43±1,04

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о том, что йодсодержащие добавки не оказали отрицательного влияния на содержание в печени птиц опытных групп по сравнению с контролем сухого вещества, жира, а также метаболитов азотистого обмена. Все показатели находились в пределах нормы и достоверной разницы между ними не выявлено.

Таблица 3

Содержание минеральных веществ и витаминов в печени птиц

Группа	Кальций, %	Фосфор, %	Йод, мг/кг	Витамин А, мкг/г	Каротиноиды, мкг/г	Витамин Е, мг%	Витамин С, мг%
Контроль	0,05± 0,02	0,37+Л 0,02	0,19+ 0,01	102,4± 19,3	5,22+ 1,05	15,5+2,3	23,5+0,9
Опыт I	0,07± 0,01	1 0,38± 0,01	0,13+ 0,01	156,1± 24,3	4,52± 0,61	22,6±1,4	24,9±0,4
Опыт II	0,08+ 0,02	0,37+ V0.02	0,11+ 0,01*	168,4+ 7,6	5,91± 0,60	21,3±3,3	24,7±1,3

Здесь и далее: *-p<0,05;**-p<0,01.

Изменения концентраций кальция и фосфора в печени птиц опытных групп по сравнению с контролем являются незначительными и не достоверны (табл.3).

Для нас наибольший интерес представляют изменения содержания йода и некоторых витаминов в пробах печени птиц опытных групп. Как видно, из таблицы 3 концентрация йода в печени птиц опытных групп по сравнению с контролем достоверно уменьшилась на 31,6 в I группе и на 42,1% (p<0,05) во II. Однако уровень йода в печени птиц опытных групп находился в пределах нормы, что говорит об отсутствии отрицательного влияния изучаемых препаратов.

С нашей точки зрения снижение этого элемента в печени, возможно, обусловлено его конверсией в яйцо (следующий доклад или предыдущий).

Выпаивание исследуемых препаратов сказалось также и на обеспечении организма птиц витаминами (табл. 3). Так, в печени птиц I и II опытных групп наблюдалось увеличение содержания ретинола на 52,4 и 64,5%, а также токоферола на 45,8 и 37,4% соответственно по сравнению с контрольной группой.

У кур обеих опытных групп отмечена тенденция к увеличению концентрации витамина С, а во II опытной группе и каротиноидов. Полученные данные можно отметить как положительный момент применения исследуемых добавок, вследствие значительной роли витаминов на живой организм.

Таким образом, биохимические исследования печени птиц опытных групп по сравнению с контролем свидетельствуют о том, что применение препаратов йодовидона в чистом виде и в сочетании с вододисперсной формой бета-каротина не оказало отрицательного влияния на биохимические показатели и содержание минеральных веществ и витаминов в печени птиц, что подтверждается и морфометрическими исследованиями (табл. 4).

Из таблицы 4 видно, что увеличение площади ядер гепатоцитов птиц I и II опытных групп, на фоне увеличения количества ядер в пределах исследованной площади среза, ведет к достоверному повышению ядерно-цитоплазматического коэффициента на 19 (p<0,01) и 4,8% соответственно по сравнению с контролем. Данные показатели свидетельствуют о росте процентной доли площади ядра к площади цитоплазмы гепатоцитов и связаны с повышением функциональной активности клеток печени птиц опытных групп. Следовательно, данные морфометрии свидетельствуют о более развитой структурной и функциональной организации печени птиц, получавших исследуемые препараты.

Показатели морфометрических измерений гепатоцитов птиц

Группа	Площадь исследованного среза печени, мкм*мкм	Количество ядер, шт	Площадь ядра, мкм*мкм M±m	Средний габарит ядра, мкм M±m	Ядерно-цитоплазматические отношения, отн.ед. M±m
Контроль	128064,8	1404	15,83±1,11	4,46±0,12	0,21 ±0,01
Опыт I	122495,8	1496	16,25±1,08	4,51±0,31	0,25±0,01**
Опыт II	121087,5	1263	17,43±3,63	4,69±0,51	0,22±0,05

В заключение отметим, что применение препаратов йодовидона в чистом виде и в сочетании с вододисперсной формой бета-каротина при выпаивании их птицам с целью получения обогащенных йодом продуктов питания животного происхождения, не оказывает отрицательного влияния на биохимические показатели печени птиц, более того наблюдается тенденция к увеличению концентрации в гепатоцитах как водо- так и жирорастворимых витаминов, что связано, по нашему мнению, с повышением функциональной активности клеток, а также с более развитой структурной и функциональной организации печени птиц, получавших исследуемые препараты.

Библиографический список

1. Васильева Е.А Клиническая биохимия сельскохозяйственных животных. М.: Россельхозиздат, 1982. – 254с.
2. Кузнецов. С.Г., Калышцкий Б.Д. Изучение минерального обмена у сельскохозяйственных животных: Методические указания. Боровск: ВНИИФБиП, 1983. – 83 с.
3. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека. М.: Мир, 1980. – 366 с.
4. Микроскопическая техника: Руководство; под ред. Д.С.Саркисова и Ю.Л.Перова. - М, 1996.
5. Половая дифференцировка функций печени / Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В., и др. – М.: Медицина, 1991. – 366 с.
6. Доклад ВОЗ. Организация объединенных наций в Беларуси 20-27 декабря 2004 года. Решение мировой проблемы дефицита йода находится в пределах нашей досягаемости.
7. Микроскопическая техника: Руководство; под ред. Д.С.Саркисова и Ю.Л. Перова. – М., 1996

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ АНТИКАТАРАКТАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Е.Т. Жиликова, М.Ю. Новикова

Белгородский государственный университет, фармацевтическое отделение, г. Белгород

Л.Н. Андрюкова

Государственный научный центр лекарственных средств Украины, г.Харьков.

В связи с возрастающей нагрузкой на орган зрения человека и с увеличением количества заболеваний, вызванных нарушением обмена веществ глаз, возникает необходимость создания лекарственных средств, как для лечения этих заболеваний, так и для их профилактики (6).

Согласно “Международной классификации болезней, травм и причин смерти” заболевания глаз являются одними из наиболее распространенных. Из них ведущее место занимают воспалительные заболевания глаз, на долю которых приходится почти 60% всех болезней. Различные травмы глаз занимают 8%, катаракта - 3,9%, миопия - 2,1%, глаукома - 1,9%.

В связи с этим, необходимым является создание новых эффективных офтальмологических препаратов, отвечающих современным требованиям, таким как стабильность при хранении, осмотичность, стерильность и микробиологическая чистота в процессе

использования.

Наиболее распространенной лекарственной формой для офтальмологии являются глазные капли. При некоторых заболеваниях (катаракта, глаукома, травма глаза) инстиллирование показано длительное время. За этот период, как правило, возникают побочные эффекты.

Самым большим недостатком в применении глазных капель в лечении глаукомы по данным *medicina .agava.ru* является длительность терапии, что ведет к угнетению секреции внутриглазной жидкости, а это ускоряет гибель глазного нерва, развивается катаракта. Поэтому, целесообразно создание комплексных глазных капель, в том числе, содержащих вещество, обладающее репаративным действием. В этой связи интерес представляет таурин.

Таурин - 2-аминоэтансульфоновая кислота. Препаратами таурина являются глазные капли Тауфон 4 % и раствор для инъекций 4 % (8). Наиболее широкое признание получили глазные капли Тауфон, которые до настоящего времени остаются одним из наиболее часто применяемых препаратов. Применяют Тауфон при дистрофических поражениях сетчатой оболочки глаза, дистрофиях роговицы, старческих, диабетических, травматических и лучевых катарактах, а также как средство стимуляции восстановительных процессов при травмах роговицы.

В офтальмологической практике очень часто на фоне лечения конкретным препаратом применяются другие глазные капли для лечения сопутствующих и вновь возникающих заболеваний. Например, было отмечено, что при лечении открытоугольной глаукомы глазными каплями на основе тимолола малеата в сочетании с Тауфоном происходит усиление гипотензивного эффекта за счет увеличения коэффициента легкости оттока и снижения продукции водянистой влаги (1).

Совместное применение Тауфона и витаминных капель при лечении начальных неосложненных старческих катаракт, повреждений роговой оболочки глаза приводит к обоюдному усилению терапевтического действия. Для этой цели можно рекомендовать комбинации с витаминами группы В.

Представляет интерес совместное применение таурина с препаратами, обладающими антисептическими, иммуностимулирующими и репаративными свойствами и применяемыми при травмах и ожогах глаз, например, с глазными каплями мирамистина (3,4).

Применяемые в глазной практике комбинированные препараты составляют всего до 30% всей номенклатуры офтальмологических препаратов. Всевозможные комбинации, как в любом препарате направлены на синергизм действия, на сочетание различных механизмов действия, на устранение побочного действия, для расширения терапевтического действия препарата. Тенденция комбинирования веществ не прекращается.

Кроме того, надо отметить, что существующий небольшой набор комбинированных глазных капель в основной массе импортного производства, имеют соответственно высокую розничную цену (таблица 1). Создание отечественных комбинированных глазных капель априори позволит достичь ее многократного снижения.

Цена импортных глазных капель (по материалам "Русский курьер") в десять-двенадцать раз выше, чем отечественных.

Мы поставили перед собой цель разработать состав и технологию антикатарактальных глазных капель с комплексным фармакологическим действием. Состав данных капель нами разработан и на него подана заявка на получение патента России.

Катаракта до настоящего времени остается одной из основных причин слепоты и слабовидения. По данным ВОЗ, более 50 млн. людей имеют различной интенсивности помутнения хрусталика.

Хрусталик глаза содержит большое количество протеинов (35% по весу). Помутнение происходит, в том случае, когда в норме прозрачные волокна хрусталика начинают

рассеивать свет вследствие альтерации в составляющих их протеинах или проникновения воды в волокна хрусталика и сепарации молекул протеинов. После денатурации протеинов хрусталика следует их агрегация и преципитация нерастворимых протеинов.

Различают первичные (врожденные и приобретенные) и вторичные катаракты. Причиной возникновения приобретенной катаракты могут быть химическая или механическая травма глаза (травматическая катаракта), отравления химическими соединениями (токсическая катаракта), воздействие ионизирующего облучения. УФ-излучение также является фактором патогенетического риска возникновения катаракты, так как его воздействие индуцирует быструю гибель эпителиальных клеток хрусталика.

Наиболее распространенной является приобретенная старческая (возраст-зависимая) катаракта. Предполагают, что при ее развитии имеют значение нарушения тканевого дыхания и окислительных процессов, окислительный стресс, курение, что связано с возникновением нуклеарной и постериорной субкапсулярной катаракты, а также обеднение тканей витаминами С, В, цистеином. Несмотря на то, что катарактой страдают главным образом пожилые люди (отсюда термин “сенильная катаракта”), предполагается, что помутнение - многофакторный процесс, обусловленный, но не напрямую вызванный возраст-зависимыми изменениями в хрусталике. Различные факторы, включая сахарный диабет, гипертонию, гиперлипидемию, почечную недостаточность, миопию, глаукому, сердечные заболевания, недостаточное питание, а также диуретическая или кортикостероидная терапия повышают риск развития катаракты.

Возраст-зависимые изменения включают снижение метаболической активности, увеличение дисульфидных связей из-за окисления сульфгидрильных групп, неферментную гликозиляцию протеинов. Эти изменения приводят к уменьшению содержания кристаллических протеинов низкого молекулярного веса. Различные токсичные вещества, такие как пероксид и другие свободные радикалы и цианаты, вырабатываемые из мочевины, могут взаимодействовать с протеинами хрусталика и вызывать их денатурацию и преципитацию (2).

В офтальмологической практике широкое применение получил цитохром С, обладающий определенной активностью при начальных стадиях формирования катаракты хрусталика и задерживающий ее развитие, но полностью не устраняющий. Однако, с технологической точки зрения производство капель с цитохромом С сопряжено с колоссальными трудностями и требует, в этой связи, условий, не достижимых ни на одном из отечественных предприятий.(5)

Обоснование выбранного состава глазных капель ЦИТАРИН

Разрабатываемый препарат представляет собой жидкую лекарственную форму в виде глазных капель. Действующими веществами данного лекарственного средства являются таурин и цианокобаламин (витамин В₁₂).

Таурин - биогенное соединение, один из конечных продуктов метаболизма серосодержащих аминокислот: цистеина, метионина, глутатиона, цистина. Механизм действия таурина заключается в том, что он улучшает метаболизм клеточных мембран, активизирует энергетические и обменные процессы в цитоплазме, улучшает проведение нервного импульса, стимулирует репаративные процессы в тканях глаза. Необычайно высокие концентрации таурина содержатся в тканях сетчатки и хрусталика. Применяют таурин при дистрофических поражениях сетчатой оболочки глаза, дистрофиях роговицы, старческих, диабетических, травматических и лучевых катарактах, а также как средство стимуляции восстановительных процессов при травмах роговицы.

Цианокобаламин обеспечивает активацию аминокислот и их включение в белки. Наряду с влиянием на обмен белков, витамин В₁₂ принимает участие и в обмене жиров, обеспечивая синтез миелина и других липопротеинов, что обуславливает его применение при трофических и воспалительных заболеваниях нервной системы. Монопрепарат цианокобаламина в форме глазных капель применяют при повреждении роговой обо-

лочки глаза, при лечении изъязвлений роговой оболочки глаза, неврита глазного нерва, неврита ретробульбарного нерва, перерождения сетчатки глаза, при начальных стадиях катаракты.

В последние годы в аптечных учреждениях в значительной степени расширился ассортимент лекарственных средств и изделий медицинского назначения ведущих мировых фармацевтических компаний. Однако среди спектра глазных капель заводского изготовления наблюдается явный недостаток комбинированных, особенно отечественного производства (таблица 1).

Аналогов Цитарину отечественного производства нет. Импортные аналоги, например Офтан катахром, отличаются чрезмерно высокой ценой. За годы отсутствия альтернативных отечественных глазных капель с доступной ценой, по нашим расчетам, сложилась благоприятная ситуация выведения на потребительский рынок продукта, подобного Цитарину.

Таблица 1

Комбинированные глазные капли, зарегистрированные в России

№ п/п	Наименование, фирма, страна-производитель	Состав (в 1 мл)	Показания к применению	Побочное действие
1	2	3	4	5
1	Фотил , «Santen», Финляндия	тимолола малаат - 6,84 мг; пилокарпина гидрохлорид - 20,0 мг	Первичная открытоугольная и закрытоугольная глаукома; вторичная глаукома; повышение ВГД, в т.ч. и в послеоперационный период	Жжение, боль, гиперемия сосудов конъюнктивы, индуцированная миопия, помутнение хрусталика, тошнота, рвота, головная боль
2	Фотил форте , «Santen», Финляндия	тимолола малаат - 6,84 мг; пилокарпина гидрохлорид - 40,0 мг	Первичная открытоугольная и закрытоугольная глаукома; вторичная глаукома; повышение ВГД	Боль, краснота, слезотечение, дерматит век, спазм аккомодации, аритмия
3	Вита-йодурол трифосфаденин , «Laboratoires H. Faure», «Ciba vision Novartis», Франция	калия йодид - 15 мг магния хлорид - 3 мг кальция хлорид - 3 мг трифосфаденин - 27 мкг никотиновая кислота - 300 мкг тиамин - 300 мкг цистеин - 300 мкг глутатион - 60 мкг	Старческие, контузионные, лучевые, миопические катаракты	Аллергические реакции
4	Витафакол , «Ciba vision Ophthalmics», «Prespharm», Франция	цитохром «С» - 500 мкг натрия сукцинат - 600 мкг аденозин - 2 мг никотинамид - 10 мг	Заболевания хрусталика (старческая катаракта), стекловидного тела и глазного яблока	Аллергические реакции
5	Вицеин , Россия	В 100 мл изотонического раствора содержится: цистеин - 0,2 г глутаминовая кислота - 0,1 г 1%-ный р-р АТФ-Na – 5 мл тиамина бромид - 0,02 г никотиновая к-та - 0,03 г калия йодид - 1,5 г кальция хлорид - 0,3 г магния хлорид - 0,3 г гликокол - 0,1 г	Старческие, контузионные, лучевые, миопические катаракты. Умеренное понижение зрения (не ниже 0,5)	Частые аллергические реакции

1	2	3	4	5
6	Офтан Катахром, «Santen», Финляндия	цитохром «С» - 675 мкг Na-сукцинат – 1 мг аденозин – 2 мг никотинамид - 20 мг бензалкония хлорид - 40 мкг	Профилактика и лечение катаракты	Жжение и пощипывание глаз, контактный конъюнктивит, контактный дерматит
7	Гаразон, «Schering-Plough», США, Бельгия	гентамицина сульфат - 3 мг бетаметазона натрия фосфат – 1 мг	Стафилококковые блефароконъюнктивиты, инфекционно-аллергические конъюнктивиты, блефарит, кератит, эписклерит, повреждения глаз после термических и химических ожогов, после хирургических вмешательств	Жжение, повреждение зрительного нерва, увеит, мириаз, парез аккомодации глаза
8	Декса-Гентамицин, «Solco Basel», Швейца- рия	дексаметазона-натрия фосфат - 1 мг гентамицина сульфат - 5 мг	Инфекции переднего отрезка глаза (конъюнктивиты, кератиты, блефариты), аллергические воспаления глаз	Аллергические реакции, нарушение остроты зрения, нарушение скорости психомоторных и психофизических реакций
9	Колбиоцин, «S.I.F.I.», Италия	хлорамфеникол - 4 мг колистиметат натрия - 180000 МЕ ролитетрациклин - 5 мг	Конъюнктивиты, в т.ч. трахоматозный, язвенный блефарит, блефароконъюнктивит, септическая язва роговицы, бактериальные кератиты	Жжение, повреждение зрительного нерва, увеит, мириаз, парез аккомодации глаза
10	Макситрол, «ALKON», Швейцария	дексаметазон - 1 мг полмиксин В сульфат – 6000 ЕД неомицина сульфат – 5 мг	Воспалительные и инфекционные заболевания, блефарит, блефароконъюнктивит, кератит.	Аллергические реакции
11	Офтальмо-Септонекс, «Galena a. S.», Чехия	карбетопендициния бромид - 200 мкг борная кислота - 19 мг боракс – 500 мкг	Острые и хронические негнойные блефариты и конъюнктивиты, поверхностные кератиты	Гиперемия, жжение конъюнктивы
12	Софрадекс, «Roussel Uclaf», Франция	фрамицетина сульфат - 5 мг граммицидин - 50 мкг дексаметазон – 500 мкг	Поверхностные бактериальные инфекции глаз, блефарит, инфицированная экзема век	Аллергические реакции, жжение, повышение ВГД, катаракта, нарушение внимания, психофизических реакций
13	Эубетал Антибиотико, «S.I.F.I.», Италия	бетаметазона динатрия фосфат – 1 мг хлорамфеникол – 4 мг ролитетрациклин – 5 мг колистиметат натрия – 180000 МЕ	Конъюнктивит, блефарит, кератит, склерит, эписклерит, иридоциклит, увеит, повреждения роговицы тепловыми и химическими факторами	Жжение, крапивница, повышение ВГД, возникновение катаракты
14	Полудан, «Ленс-Фарм», Россия	Лиофилизированный порошок, содержащий: полиадениловой к-ты, полиуридилевой кислоты (в эквимольных соотношениях) 200 мг (100 ЕД)	Кератоиридоциклит, кератоконъюнктивит, кератит, аденовирусный и герпетический конъюнктивит, иридоциклит	Аллергические реакции

1	2	3	4	5
15	Тобрадекс , «ALKON», Швейцария «ALKON- COUVREUR», Бельгия	тобрамицин – 3 мг дексаметазон – 1 мг	Блефарит, конъюнктивит, кератит, профилактика послеоперационных офтальмологических инфекций	Зуд, жжение, гиперемия конъюнктивы, отек век, повышение ВГД, с последующим развитием глаукомы, замедление репаративных процессов

Мы провели некоторые исследования, в том числе опросили 57 непосредственных потребителей – пациентов клиники с общим мнением о высоком ценообразовании «хороших» глазных капель. Также было опрошено 16 врачей офтальмологов. Результаты опроса подтвердили описанную выше картину, связанную с доступным арсеналом офтальмологических капель.

В таблице 2 приведены средние розничные цены на антикатарактальные глазные капли на российском рынке. Для сравнения, цена стандарта Цитарина от изготовителя не должна превысить 20-00 руб.

Мы провели сегментацию потребителей по социально-экономическим признакам, а именно по их доходам. Другие признаки нами не рассматривались, т.к. катаракта чаще всего встречается у пожилых людей и не зависит от географии, психологии и др. Процент потенциальных потребителей Цитарина составляет около 40% к общему количеству населения России.

Таблица 2

Средние розничные цены на комплексные антикатарактальные глазные капли на российском рынке*

№ п/п	Наименование препарата	Средняя розничная стоимость, руб.
1.	Офтан Катахром	75-80
2.	Вита-йодурол	104-50
3.	Витафакол	отсутствует в продаже и прайс-листах
4.	Вицеин	отсутствует в продаже и прайс-листах

* - источник информации – розничная аптечная сеть г. Белгорода

STEP-анализ

Социальные факторы. Состояние здравоохранения на территории РФ характеризуется низким уровнем, что обусловлено недостаточностью бюджетного финансирования территориальных органов здравоохранения. Для НПО – этот фактор относится в SWOT-анализе к благоприятным возможностям, т.к. можно ожидать роста тенденции к самолечению, что приведет к увеличению спроса на Цитарин (из-за прогнозируемой относительно низкой цены).

Для НПО также благоприятным является рост заболеваемости катарактой из-за различных факторов: психо-эмоциональных, антропогенных и др. Кроме того, в контексте сказанного важно, что Цитарин предполагается применять и с профилактической целью.

Снижается материальное обеспечение населения и особенно представителей интересующего нас сегмента потребительского рынка. Так, наглядно иллюстрирует ситуацию эпопея со снятием льгот с различных категорий граждан и неотработанностью этого процесса на местах. Для НПО этот факт тоже надо расценивать как положительный, т.к. снижение доходов не позволяет приобретать дорогостоящие импортные аналоги Цитарина.

Кроме того, профилактическая направленность и изменение отношения здравоохранения России к самолечению, самопомощи от запрета до поддержки является для

НПО благоприятным фактором в прогнозе спроса на Цитарин.

Технологические факторы. Техногенный характер современного общества приводит к росту негативного воздействия на организм человека и это прямо (воздействие ПЭВМ) или косвенно (стресс) увеличивает возможность появления катаракты.

Научно-технический прогресс в фармацевтической промышленности, с одной стороны, позволяет выпускать глазные капли в удобной и практичной упаковке в соответствии с требованиями НД и покупателей, но, с другой стороны, предоставляет те же возможности конкурентам НПО.

Экономические факторы. Непостоянная стабильность финансового положения мелких покупателей НПО (юридических лиц) может создавать ситуацию с недостатком количества оборотных средств, которые они в первую очередь будут направлять на приобретение жизненно-важных лекарственных средств, к которым Цитарин не относится.

Высокие таможенные пошлины призваны увеличить разницу в цене Цитарина и его импортных аналогов.

Политические факторы. Постоянное проведение различных государственных реформ заставляет людей экономно расходовать свои средства, что является благоприятным фактором для НПО.

Развитие рыночных отношений в экономике России позволяет формировать в том числе и цивилизованный фармацевтический рынок. В какой-то незначительной степени это можно расценивать как проблему для Цитарина, т.к. активная реклама глазных капель известных западных фирм (например, «Santen», Финляндия) снискала доверие их продукции. Кроме того, рынок предполагает возможность появления конкурентно способной отечественной продукции.

Вывод: STEP-анализ выявил значительное количество факторов внешнего окружения, которые благоприятны для создания и продвижения на отечественном рынке Цитарина.

Рынки

Изучение публикаций в специальных фармацевтических изданиях выявило следующую картину фармацевтического рынка России, в т.ч. рынка офтальмологических средств.

Объем фармацевтического рынка России относительно велик (в сравнении со странами ближнего зарубежья), однако кризис 1998 г. привел к значительному его сокращению:

1 полугодие 1998 г. – 1833,87 млн.долл.

1 полугодие 1999 г. – 721,1 млн.долл.

Снижение продаж было обусловлено в основном за счет падения покупательной способности населения.

Доля импортных лекарственных средств составляла 82%. Сегодня доля офтальмологических лекарственных средств на отечественном рынке – около 8%.

Вывод: интересующий нас фармацевтический рынок и доля глазных препаратов в нем достаточно велики, что надо отнести в SWOT-анализе к благоприятным возможностям для НПО.

Конкурентное окружение

На отечественном фармацевтическом рынке существует немного промышленных предприятий - производителей глазных капель. Но рассматривать их как конкурентов не совсем правомерно, т.к. они не выпускают комплексных препаратов и могут явиться подрядчиками НПО. О некоторых из них по их же словам:

ЗАО «БРЫНЦАЛОВ А» ФЕРЕЙН, г. Москва

Ферейн - первая компания в России, полностью перешедшая на международный стандарт (систему) качества GMP.

Переход на стандарт GMP стал следствием проповедования высокой корпоратив-

ной ответственности - вся продукция компании отвечает самым жестким мировым требованиям.

Ферейн - один из лидеров по производству и реализации лекарственной продукции в России.

Основу этой структуры составляет Коммерческий центр "Ферейна", который постоянно и тщательно изучает и анализирует спрос и предложение, как на отечественном фармацевтическом рынке, так и за рубежом.

Торгово-коммерческая структура "Ферейна" создана таким образом, чтобы создать максимальные удобства для покупателей при минимальной затрате времени.

Прекрасно оборудованные офисы Центра коммерческой торговли, использование современных средств связи и новейшего программного обеспечения позволяют в течение трех часов обслужить самого крупного покупателя.

Таблица 3

Номенклатура глазных капель Ферейна

Наименование	Ед измерения	Цена	Валюта
Гентамицина сульфат 0.3% р-р 5мл гл.кап.	фл.	8,00	руб.
Левомецетин 0.25% р-р гл. капли 10 мл	фл.	4,20	руб.
Пилокарпин-лонг гл.кап. 1% р-р 5 мл фл.	уп.	15,60	руб.
Тауфон 4% р-р 5мл во фл.	фл.	12,65	руб.

Складское хозяйство, занимающее 50 тыс. кв. м оснащено самым современным оборудованием германских фирм "Стилл" и "Шефер". Стабильный температурный режим и продуманная внутренняя планировка обеспечивают максимальную сохранность медикаментов и не допускают простоя транспорта под загрузкой.

Собственный автомобильный парк компании - около 100 большегрузных трейлеров с изотермическими кузовами, а прекрасно налаженные связи с транспортной авиацией позволяют доставить груз за 1 - 3 дня в любую точку СНГ.

ООО «ЛЭНС-Фарм», г. Москва

Не рекламирует себя в InterNet.

Таблица 4

Наименование	Ед измерения	Цена	Валюта
Дексаметазон-Лэнс, гл.кап.	фл.	19,00	руб.
Левомецетин 0.25% р-р гл. капли	фл.	4,00	руб.
Сульфацил-натрия, гл.кап. 20% р-р	фл.	8,50	руб.
Тимолол-Лэнс, гл.кап.	фл.	44,00	руб.

ООО НЭП «Микрохирургия глаза», г. Москва

Выпускает одно наименование глазных капель в номенклатуре – Баларпан.

ОАО "Татхимфармпрепараты"

Таблица 5

Номенклатура глазных капель

Наименование	Цена за уп. в руб. (без НДС)	Цена за уп. в руб. (с НДС)
Сульфацил-натрия р-р 20% 5мл (флакон в пачке с крышк./кап.)	4,60	5,06
Тауфон р-р 4% 5 мл (флакон в пачке с крышк./кап.) гл. капли	6,15	6,77
Этаден р-р 0,5% 5мл (флакон в пачке с крышк./кап.) гл. капли	5,30	5,83
Левомецетин р-р 0,25% 5мл (флакон в пачке с крышк./кап.) гл. капли	4,90	5,39

Выводы:

1. Комбинированные глазные капли, направленные на лечение катаракты отечественными фирмами не выпускаются, поэтому выпуск Цитарина покрывает этот недостаток.
2. Производство глазных капель Цитарин не требует специальных технологических приемов и условий, кроме тех, требований, которые предъявляются к производству всех глазных капель.
3. Являясь оригинальным препаратом, расчетная цена вполне доступна для всех социальных групп населения.

Литература

1. Бунин А.Я., Ермакова В.Н., Бабижаев М.А. //Вестн. офтальмол.- 1990. – С. 9–11.
2. Валевко С.А., Сокур Т.В. Вестник НЦ ЭГКЛС - сентябрь 1999 - №1.
3. Иванова Н.В. Патогенетическое обоснование препарата мирамистин при лечении хронических конъюнктивитов: Автореф. дисс. канд. мед.наук. – Одесса, 1999. – 18 с.
4. Расин О.Г., Якименко С.А., Кривошеин Ю.С. //Офтальмологический журнал. – 2000.- № 6. – С. 71 – 74.
5. Майчук Ю.Ф., Ларина Л.А. Применение вита-йодурола методом инстилляций и магнитофореза в лечении метаболических заболеваний глаз. – Клиническая офтальмология.- Т.4.- 2003.
6. Государственная Фармакопея СССР. Издание 11, вып. 2, с. 138 / М.: Медицина, 1990.
7. Энциклопедия лекарств РЛС, ежегодный сборник, / М: ООО «РЛС-2005», 2004.- С.1067.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства в 2-х томах / М.: Медицина.- 2003.

УДК 347.447.5

К ВОПРОСУ О СООТНОШЕНИИ ПОНЯТИЙ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫЕ И КОНТРАФАКТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

В.А. Внукова

Белгородский государственный университет

Во всем мире растет число случаев появления на фармацевтическом рынке поддельных препаратов. При этом подделкой лекарств занимаются как никому неизвестные объединения граждан, которые зачастую даже никак не оформляют свою деятельность и производят фармацевтические препараты в условиях, которые не отвечают элементарным требованиям производства лекарственных средств, так и юридические лица, осуществляющие серьезное фармацевтическое производство на вполне законных основаниях.

Стоимость оригинального препарата, кроме затрат на его производство, доставку и услуги продавцов, включает огромные вложения на разработку, серию испытаний, логи, контроль качества и др. Поэтому фирма, подделывающая лекарственные препараты и не имеющая этих затрат, получает сверхдоходы.

Эти лекарственные препараты попадают на прилавки аптек и приобретаются потребителями. Больницы, аптеки и потребители - пациенты не имеют возможности самостоятельно оценить потребляемые препараты с точки зрения подлинности и качества (для лекарственных препаратов это фармакологическая активность). Такие лекарственные средства, кроме финансового ущерба фирме разработчику препарата и государству, в виде неуплаченных налогов, могут причинить вред здоровью человека, поэтому они имеют огромную опасность.

Исключить возможность попадания на рынок таких препаратов необходимо как экономическими, так и правовыми способами. Гражданско-правовые методы борьбы также должны играть в этом важную роль.

В нормативных актах и научной литературе, посвященной проблеме борьбы с подделками, встречаются два термина: фальсификация и контрафакция. Чтобы бороться с

подделками, необходимо определить какие лекарственные средства следует считать фальсифицированными, а какие контрафактной продукцией. От этого зависят основания, форма и размер гражданско-правовой ответственности.

Анализ новейших нормативных актов и научной литературы, посвящённой этой проблеме, показывает, что, хотя эти термины присутствуют в нормативных актах и используются авторами многих статей, единообразного их понимания, а что более опасно, единообразного нормативного определения их нет.

Долгое время в российском законодательстве отсутствовало понятие фальсифицированного лекарственного средства. В 2004 году были внесены дополнения в ст.4 ФЗ «О лекарственных средствах» №86-ФЗ от 22.06.1998 (ред. ФЗ от 22.08.2004 №122-ФЗ – далее ФЗ «О лекарственных средствах»). В этих дополнениях содержится законодательное определение *фальсифицированного лекарственного средства как лекарственного средства, сопровождаемого ложной информацией, во-первых, о составе и (или), во-вторых, о производителе лекарственного средства*. Здесь же введено понятие *недоброкачественного лекарственного средства как лекарственного средства, приведшего в негодность и (или) лекарственного средства с истекшим сроком годности*.

На первый взгляд кажется, что правовые проблемы, связанные с появлением на рынке поддельных лекарственных препаратов, теперь могут быть решены на основе вновь введённых понятий. Однако на наш взгляд это не так. Прежде всего, лекарственное средство с ложной информацией о составе не всегда является лекарственным средством в том смысле, как об этом сказано в ст. 4 ФЗ «О лекарственных средствах», т.е. нет уверенности, что оно состоит из веществ, применяемых для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, веществ, обладающих фармакологической активностью и предназначенных для производства и изготовления лекарственных средств. Поэтому нет оснований называть этот продукт лекарственным средством.

Во-вторых, при производстве и изготовлении фальсифицированного препарата могут быть использованы те же ингредиенты, что и в оригинальном лекарственном средстве, но в иных пропорциях, или не полностью соблюден технологический процесс его изготовления. В соответствии с приведённым определением такой препарат не является фальсифицированным лекарственным средством. Хотя ясно, что его лекарственные свойства могут отличаться от оригинала¹. И, наконец, в ФЗ «О лекарственных средствах» отсутствует норма, провозглашающая его в качестве акта, обладающего наивысшей юридической силой при регулировании отношений в сфере обращения лекарственных средств, в соответствии с которой все иные законы в этой сфере должны соответствовать ему. Такое положение могло бы обеспечить единство и согласованность действующей в РФ системы норм, регулирующих обращение лекарственных средств. Этой нормы нет, а в ст.2 ФЗ «О лекарственных средствах» сказано, что он применяется к отношениям, возникающим в сфере обращения лекарственных средств на территории РФ, если законодательством РФ не установлено иное. В результате этого: может возникнуть «конкуренция» нормативных правовых актов применительно к обращению лекарственных средств и, в частности, к интересующему нас обороту фальсифицирован-

¹ «Виагра" от бычка» Е. Солнцева, М. Телехов, «Российская газета», 27 октября 2003г. «Днем на ветеринарной фабрике почти в самом центре Стамбула, как и полагалось, готовили растирки, таблетки и кремы для животных. А в нерабочее время на тех же самых аппаратах, которые использовались для приготовления коровьих снадобий, готовили фальшивые лекарственные препараты для людей. Условия работы, мягко говоря, отличались от цивилизованных. Аппараты рабочие чистили вручную, залезая в огромные автоклавы в грязной обуви. Готовность таблеток проверяли на глаз и досушивали их при помощи домашних фенов. Турецкая полиция обнаружила на складах фабрики 25 тысяч пакетов фастум геля, тонны бисептола, троксевазина, парацетамола и даже виагры». Далее эти «лекарства направлялись в страны СНГ. «Если обычной фармацевтической фабрике на приготовление партии парацетамола в 10 тысяч упаковок требуется два месяца, то фальшивый препарат готовили за 20 дней. Десять дней уходило на то, чтобы получить заказанные ингредиенты, и еще 10 дней на производственный процесс».

ных лекарственных средств и контрафактных товаров.

В связи с этим проанализируем другие нормативные акты, содержащие запрет оборота фальсифицированной и контрафактной продукции.

Обратимся к определению, содержащемуся в ст.1 ФЗ N 29-ФЗ от 2.01.2000 «О качестве и безопасности пищевых продуктов» в ред. от 22.08.2004 N 122-ФЗ. Действие этого закона не распространяются на обращение лекарственных средств. Проанализируем законодательное определение фальсифицированного пищевого продукта, чтобы можно было судить о единообразном подходе законодателя к понятию фальсификации. К тому же действие этого закона распространяется на биологически активные добавки, а границы между ними и лекарственными средствами не такие уж четкие².

«Фальсифицированные пищевые продукты, материалы и изделия - пищевые продукты, материалы и изделия, умышленно измененные (поддельные) и (или) имеющие скрытые свойства и качества, информация о которых является заведомо неполной или недостоверной».

Из этого определения следует, что один из признаков фальсифицированных пищевых продуктов - измененный состав в сравнении с качественными пищевыми продуктами. Напомним, что в законодательном определении фальсифицированных лекарственных средств этого признака нет, а есть признак наличия ложной информации о составе.

Информация о скрытых свойствах и качествах фальсифицированных пищевых продуктов может быть заведомо неполной или недостоверной. Напомним, что согласно ФЗ «О лекарственных средствах» фальсифицированные лекарственные средства характеризуются лишь ложной информацией о составе и производителе. То есть, если в инструкции по применению лекарственного средства имеется неполный перечень противопоказаний к применению или неполный перечень побочных действий, то эта информация не является ложной (она неполная), согласно законодательному определению фальсифицированного лекарственного средства оно таким не является. Если же эти сведения умышленно не указаны в информации о биологически активной добавке, то она является фальсифицированным товаром. Мы считаем, что в определении фальсифицированного лекарственного средства необходимо дополнить словами о заведомо неполной информации, содержащейся в инструкции по применению лекарственного средства.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в марте 1992 г. на симпозиуме ВОЗ/IFPMA, определила фальсифицированное лекарственное средство как: «Лекарство, действительное наименование и/или происхождение которого преднамеренно скрыто. Вместо этого незаконно использовано обозначение существующего продукта с его торговой маркой, упаковкой, логотипом и другими признаками». «Фальсифицированным (контрафактным) лекарственным средством является продукт преднамеренно и противоправно снабженный этикеткой, неверно указывающей подлинность препарата и/или изготовителя. Фальсификации могут подвергаться как оригинальные, так и воспроизведенные лекарственные средства; контрафактные продукты могут включать препараты, содержащие ингредиенты, соответствующие этикетке, не соответствующие этикетке, не содержащие активных ингредиентов, с недостаточным содержанием активных ингредиентов или в фальсифицированной упаковке»³.

Преимуществом этого определения с точки зрения правоприменения является то, что в нем содержится указание на незаконное использование в фальсифицированных лекарственных средствах: торговой марки, упаковки, логотипа и других признаков. Кроме того, указаны виды фальсифицированных лекарственных средств.

Однако в определении ВОЗ понятие фальсифицированного лекарственного средства приравнивается к понятию контрафактного лекарственного средства, что вряд ли

² Ю. Щедрова «Бад и лекарства: границы размыты» "Фармацевтическое обозрение", июнь, 2004

³ Коммерсант & Деньги, 2001, №4, с.24., <http://tpprf.rbc.ru/img/uploaded/2003120311320014>.

может быть признано оправданным для российской правоприменительной практики.

В российском законодательстве термин контрафактная продукция введен в законе РФ № 3520-1 "О товарных знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров" от 23.09.1992 в ред. ФЗ от 11.12.2002 N 166-ФЗ (далее ФЗ "О товарных знаках»), где в ст.ст.4, 40 указано, что товары, этикетки, упаковки товаров, на которых незаконно используется товарный знак (обозначение, служащее для индивидуализации товара) или незаконно использованы наименования мест происхождения товаров или сходное с ними до степени смешения обозначение, являются *контрафактными*. Таким образом, в Российском законодательстве этот термин применяется для обозначения товара, с незаконным использованием товарного знака или места происхождения товара.

Подчеркнём, что согласно преамбуле и ст.48 ФЗ «О товарных знаках» отношения, возникающие в связи с правовой охраной и использованием товарных знаков, знаков обслуживания и наименований мест происхождения товаров регулируются этим законом и международными договорами Российской Федерации, если ими установлены иные правила, чем те, которые содержатся в указанном законе. Таким образом, не требуется дополнительное регулирование вопросов, связанных с нанесением и использованием товарного знака и наименования места происхождения лекарственного средства каким-либо другим нормативным актом, в частности, ФЗ «О лекарственных средствах». Следовательно, для того, чтобы определить является ли лекарственное средство контрафактным товаром или нет, необходимо изучить его товарный знак и наименование места происхождения товара и проверить их соответствие подлинным.

Согласно ст.22 ФЗ «О товарных знаках» использование товарного знака - применение его на товарах, для которых товарный знак зарегистрирован, и (или) их упаковке. Более того, согласно ст.24 этого закона правообладатель может проставлять рядом с товарным знаком предупредительную маркировку в виде латинской буквы "R" или латинской буквы "R" в окружности (R) либо словесного обозначения "товарный знак" или "зарегистрированный товарный знак", указывающую на то, что применяемое обозначение является товарным знаком, зарегистрированным в Российской Федерации. То же распространяется на наименование места происхождения товара.

Информация, наносимая на внутреннюю и внешнюю упаковку и, содержащаяся в инструкции по применению лекарственного средства, должна соответствовать требованиям ст.16 ФЗ «О лекарственных средствах». В ней содержится полный и закрытый перечень размещаемой там информации, в который не вошли товарный знак и наименование места происхождения товара. Согласно п.10 ст.16 ФЗ «О лекарственных средствах» введение данных, не включенных в этот перечень, устанавливаются федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств. В соответствии с Письмом министерства здравоохранения РФ N 293-22/72 от 18.06.2001 г. МУ 9467-015-05749470-98 "Графическое оформление лекарственных средств. Общие требования", являющимся документом, которым следует руководствоваться при разработке и выполнении макетов этикеток и упаковок лекарственных средств в соответствии с действующей нормативной документацией (преамбула).

В первоначальном варианте этого документа, введенном в действие Информационным письмом Министерства здравоохранения РФ от 15.03.99 г. N 293-22/11 производителю лекарственного средства разрешалось нанесение на упаковку дополнительных сведений информационного или рекламного характера при условии, что это не препятствует восприятию основного (обязательного) текста. Однако, после появления случаев нанесения на упаковку рекламной информации, вплоть до политической рекламы (см. Письмо Минздрава РФ от 28.10.99 г. N 293-16/2217), разрешение на нанесение дополнительной информации было отменено Изменением N 1 к МУ 9467-015-05749470-98 от

20.03.2000 г. Таким образом, на сегодняшний день перечень сведений, наносимых на упаковку лекарственного средства, является не только исчерпывающим, но и закрытым.

Мы считаем, что, перечень сведений, содержащихся на внутренней и внешней упаковках лекарственного средства, а также в инструкции по применению лекарственного средства (в ст.16 ФЗ «О лекарственных средствах») должен быть дополнен товарным знаком и наименованием места происхождения товара. В противном случае признать лекарственное средство контрафактным товаром сложно. Кроме того, содержание двух Федеральных законов в этой части противоречит друг другу.

Это важно, поскольку, как показывает практика, из методов обнаружения фальсифицированных лекарственных средств, наибольшие результаты (более 50%) дает внешний осмотр дозированных форм и их упаковки. В значительном числе случаев факт подделки устанавливают по несоответствию маркировки препарата и оригинальной продукции; в первую очередь это касается текста, наносимого непосредственно на упаковку или этикетку⁴.

В упомянутых нормативных актах введены понятия фальсифицированных и контрафактных товаров. Чёткого разграничения этих понятий в Российском законодательстве нет. Например, в Распоряжении Минпромнауки РФ от 15.04.2003 № Р-12 «Производство лекарственных средств. Термины и определения. Методические указания. МУ 64-01-001-2002» действие которых согласно преамбуле распространяются на предприятия-производители лекарственных средств независимо от их ведомственной подчиненности и формы собственности, охватывает терминологический ряд в сфере обращения лекарственных средств, в п.218 указано, что контрафактная продукция – фальсифицированные лекарственные средства. Здесь эти термины понимаются как синонимы. Большинство исследователей придерживаются этой же точки зрения⁵

Так ли это на самом деле? Чтобы разобраться в этом обратимся к толковым словарям. В юридических словарях нет толкования терминов фальсификация и контрафакция. По-видимому, это связано с тем, что в право они пришли из экономики. Проблема борьбы с фальсифицированной и контрафактной продукцией с использованием правовых методов возникла в нашей стране недавно.

В словарях иностранных слов и экономических словарях приводится толкование значения этих терминов. Контрафакция – «незаконное использование фирмами для своей продукции товарных знаков других фирм и компаний – известных изготовителей аналогичных товаров»⁶. Использовать данное определение в правоприменительной практике нельзя, так как в нем ничего не сказано о незаконном использовании знаков обслуживания и наименований мест происхождения товаров. Кроме того, не ясно, можно ли считать нарушителем то лицо, которое само не маркирует (то есть, не наносит официальную информацию о лекарственном средстве, которая должна обеспечивать правильное и безопасное его применение потребителями) лекарственные средства, но вводит в гражданский оборот контрафактные товары, изготовленные другим лицом (например, аптека, реализующая контрафактные лекарственные средства).

⁴ Мешковский А.П. «Фальсифицированные лекарственные средства: состояние проблемы»//Фарматека. — 1998. — № 1. — С. 9—13, Топорков А.А. "Борьба с фальсифицированными лекарственными средствами: проблема и решения» //Материалы Второго Всероссийского совещания по вопросам государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств "Фарм Обращение» 2001. — М., 2001. — С. 18—19

⁵ С.Б.Пашутин «Что опаснее: побочное действие или фальсифицированная продукция?», Московские аптеки 2004; №5, Л.С. Аполлонова «Контроль качества лекарственных средств и борьба с фальсификацией» «Экономический вестник фармации», 2003, №1, Д.Г.Марков «Технические аспекты защиты фармацевтического рынка от фальсифицированной продукции» «Экономический вестник фармации», 2004, №6, П.В.Лопатин «Фармацевтическая биоэтика – морально-нравственная основа философии фармацевтической деятельности XXI века» «Московские аптеки», 2004, №6

⁶ «Современный словарь иностранных слов» М., Русский язык, 1993, с.306

К сожалению и определение контрафактных товаров, содержащееся в ФЗ «О товарных знаках», не позволяет судить об этом с полной определенностью. В ст. 46 речь идет о незаконном использовании товарного знака и наименования места происхождения товара или сходного с товарным знаком или наименованием места происхождения товара обозначения, однако, нет четкого указания на то, могут ли они быть использованы, например, продавцом.

Развернутое определение контрафакции приведено в Экономической энциклопедии. Под контрафакцией понимается ведение дела под чужим именем, незаконное использование фирмами чужого патента при изготовлении и продаже товаров, а также зарекомендовавших себя товарных знаков других фирм с целью введения в заблуждение покупателей относительно мест происхождения товара. Предприятие (фирма), чьи интересы нарушены, имеет право на защиту их в порядке, предусмотренном законодательством соответствующих стран⁷. Это определение близко к определению, данному в ФЗ «О товарных знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров».

Наиболее логичной с нашей точки зрения является позиция, высказанная Б.М. Асфандиаровым и В.И. Казанцевым о том, что контрафакцией признается любое использование объекта интеллектуальной собственности с нарушением закона, регулирующего вопросы использования конкретного объекта интеллектуальной собственности⁸.

Интеллектуальная собственность включает права, относящиеся к товарным знакам обслуживания, фирменным наименованиям и коммерческим обозначениям⁹.

В Современном словаре иностранных слов под фальсификацией понимается: «1. подделывание чего-либо, искажение, подмена чего-либо подлинного ложным, мнимым;

2. изменение с корыстной целью качества предметов сбыта в сторону ухудшения при сохранении внешнего вида;

3. подделка, подделанная вещь, выдаваемая за настоящую»¹⁰. Из определения следует, что значение этого термина не совпадает со значением термина контрафакция. Фальсификация – это изменение или самого товара (в рамках данного исследования лекарственного средства), так и какой-либо его принадлежности: этикетки, упаковки, инструкции по применению, документации, связанной с введением лекарственных средств в гражданский оборот.

Другой словарь предлагает понимать под «фальсификацией в праве - совершенную по корыстным мотивам подделку, заключающуюся в изменении вида или свойств предмета»¹¹. В этом определении речь идет об обязательном изменении самого предмета. Но изменена может быть информация. Таким образом, принять за основу это определение мы также не можем.

Таким образом, контрафакция – любое использование объекта интеллектуальной собственности с нарушением закона, регулирующего вопросы использования конкретного объекта интеллектуальной собственности. Контрафактное лекарственное средство – продукция, изготовленная или введенная в оборот с любым неправомерным использованием объекта интеллектуальной собственности, с нарушением закона, регулирующего вопросы использования конкретного объекта интеллектуальной собственности – лекарственного средства.

Фальсифицированное лекарственное средство (в самом широком смысле) – подделанный, искаженный, измененный в сравнении с подлинной вещью товар, или его при-

⁷ «Экономическая энциклопедия», М., Экономика, 1999, с.316.

⁸ «Право интеллектуальной собственности» / Б.М. Асфандиаров, В.И. Казанцев.- М.: Издательство «Экзамен», 2003, с.135.

⁹ Конвенция, утверждающая Всемирную организацию интеллектуальной собственности от 14 июля 1967 г. // Интеллектуальная собственность (в 2 т.). Т.1; Под ред. В.Ф. Чигиря // Минск: Амалфея, 1997)

¹⁰ Современный словарь иностранных слов, М., Русский язык, 1993, с.636

¹¹ Социологический энциклопедический словарь, М., Издательская группа ИНФА.М-НОРМА, 1998, с.387

надлежность, или лекарственное средство, сопровождаемое ложной или неполной информацией о нем.

На наш взгляд предложенное И.Н. Соловьевым определение фальсифицированной продукции как продукции, «реализуемой под видом известных потребителям торговых марок, вводящей потребителя в заблуждение относительно ее качества и потребительских свойств, произведенной с нарушением технологии производства и (или) установленных санитарных норм, наносящей ущерб добросовестному производителю и потребителям¹²» устраняет ряд неточностей и может быть применено в качестве основы для определения фальсифицированного лекарственного средства.

Фальсифицированное лекарственное средство- продукция, реализуемая под видом известных потребителям торговых марок, вводящая потребителя в заблуждение относительно ее качества и потребительских свойств, произведенная с нарушением технологии производства, установленных санитарных норм, либо имеющая любые другие отклонения от государственного стандарта качества и наносящая (либо могущая нанести) ущерб добросовестному производителю и потребителям.

Вернемся еще к одному термину, содержащемуся в новой редакции ФЗ «О лекарственных средствах»: недоброкачественное лекарственное средство. Законодатель установил только два критерия отнесения лекарственного средства к этой категории:

1. пришедшее в негодность;
2. с истекшим сроком годности

Поэтому, с точки зрения законодателя лекарственные средства считаются доброкачественными, даже если их состав имеет явные отклонения от нормы. На наш взгляд такие лекарственные средства являются фальсифицированными. Таким образом, для разграничения фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств следует руководствоваться следующим критерием: если нарушение допущено в сфере производства или изготовления, то это фальсифицированное лекарственное средство, а если нарушение допущено в сфере обращения, то это недоброкачественное лекарственное средство.

Остается невыясненным еще один вопрос, к какому виду продукции: легальной, фальсифицированной или контрафактной следует отнести выпуск неучтенных по официальным документам лекарственных препаратов на уполномоченном заводе (производитель и состав продукции могут соответствовать указанным на упаковке сведениям и соответствовать ГОСТу).

Считаем, что в этом случае нет оснований говорить о контрафакции, поскольку место происхождения товара и товарный знак указаны правильно. Такой товар нельзя признать и фальсифицированным лекарственным средством, так как потребитель не вводится в заблуждение относительно качества и потребительских свойств. Лекарственное средство произведено с соблюдением технологии производства и установленных санитарных норм, производителю и потребителям не причиняется ущерб. От этих действий пострадало государство, которое не получило налоги, подлежащие уплате. Таким образом, имеет место налоговое нарушение, совершение которого влечет соответствующее наказание.

Согласно п. 9 ст.20 ФЗ «О лекарственных средствах» запрещается ввоз на территорию Российской Федерации лекарственных средств, являющихся *подделками или незаконными копиями* зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств. Кроме того, производство, изготовление, предложение к продаже, продажа или иное введение в хозяйственный оборот или хранение с этой целью фальсифицированного лекарственного средства является незаконным.

В статье введены два новых термина: подделки и незаконные копии зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств, определяющие лекарствен-

¹² И.Н. Соловьев «Мошенничество в сфере налогообложения» «Налоговый вестник», 2001, №7

ные средства, ввоз которых на территорию РФ не допускается. Под незаконными копиями понимаются лекарственные средства, поступившие в обращение с нарушением патентного законодательства Российской Федерации (см. ст.4 ФЗ «О лекарственных средствах»).

Ст.31ФЗ «О лекарственных средствах» содержит «запрещение продажи лекарственных средств *нестандартного качества*». Расшифровка этого понятия и термина подделка отсутствует.

Обилие терминов и отсутствие их законодательно установленных четких критериев, дублирование понятий приводит к затруднениям в использовании данного закона.

На наш взгляд, «подделка» – это и есть фальсифицированное лекарственное средство.

По сути понятие «контрафактное лекарственное средство» может рассматриваться как синоним понятия «незаконная копия лекарственного средства», содержащееся в действующем ФЗ «О лекарственных средствах»: *«Незаконные копии лекарственных средств – лекарственные средства, поступившие в обращение с нарушением патентного законодательства Российской Федерации»*.

Некачественным (нестандартным) лекарственное средством можно считать вещество, не соответствующее определению качества лекарственных средств, содержащемуся в действующем Федеральном Законе «О лекарственных средствах»: *«Качество лекарственных средств – соответствие лекарственных средств государственному стандарту качества лекарственных средств»*.

РОЛЬ ЭПИФИЗА И МЕЛАТОНИНА В ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Н.И. Жернакова, С.Н. Рыбникова, Е.В. Жернаков

Белгородский государственный университет,
медицинский факультет, областная клиническая больница

Первые упоминания об эпифизе, шишковидной (пинеальной) железе, появились более 2300 лет назад. Считают, что эпифиз впервые описал александрийский врач Герофил за 300 лет до н.э., а название свое он получил от Галена (11 век н.э.), которому форма железы напоминала сосновую шишку. В XV в. Р.Декарт приписывал эпифизу роль «седалища души» и связывал его функции со зрением. Однако на протяжении XV–XIX вв. эпифиз рассматривали лишь, как рудиментарный придаток мозга. В начале XX в. невролог О.Марбург предположил, что эпифиз – верхний придаток мозга, выделяет какое-то вещество, угнетающее функции гипоталамуса. Примерно тогда же было установлено, что эпифиз содержит субстанцию, вызывающую депигментацию кожи головастика. Через сорок лет, в 1958 году, дерматологом А.Лернером осуществлено открытие эпифизарного гормона – мелатонина. Мелатонин был назван так потому, что он вызывал скопление меланиновых зерен вокруг ядер меланоцитов, в результате чего происходило посветление кожи некоторых земноводных (Хелимский А.М., 1969).

Эпифиз является нейроэндокринным органом, расположенным в задней части 111 желудочка мозга, в борозде между передними пластинками четверохолмия. У человека, зачатки эпифиза появляются на 6-7 неделе внутриутробного развития, представляют собой выпячивание крыши промежуточного мозга (Хелимский А.М. 1969).

У млекопитающих морфологическая структура эпифиза представлена пинеалоцитами. Это крупные клетки с бледной цитоплазмой, умеренно развитым эндоплазматическим ретикулумом, развитым аппаратом Гольджи и многочисленными митохондриями. Пинеалоциты содержат большие богатые хроматином полиморфные ядра и крупные ядрышки. Наиболее характерной особенностью строения пинеалоцитов является наличие в их телах и отростках комплекса различного размера пузырьков, часть из которых имеет электронноплотное содержимое. Везикулы являются формой депонирования продуктов секреции пинеалоцитов: мелатонина, биогенных аминов. Подтверждением этому является наличие тесного контакта пинеалоцитов с капиллярами (Петров СВ., 1984, Коваленко Р.И., 1993).

В эпифизе млекопитающих постоянно встречающимся клеточным компонентом являются глиальные клетки – глиоциты. Очевидно эти клетки выполняют опорную функцию (Коваленко Р.И., 1993).

В настоящее время твердо установлено, что эпифиз не является исключительно органом, способным синтезировать мелатонин. Гормональная координация функций различных органов и систем организма достигается строго упорядоченной деятельностью нейроэндокринных клеток. Наличие последних в различных органах отражает существование в организме высокоорганизованной периферической диффузной эндокринной системы (ДНЭС), специфической функцией которой является выработка биогенных аминов и пептидных гормонов (Pearse A.G.E., 1968).

Создание концепции о ДНЭС существенно расширило представление о значении гормонов в регуляции функций организма. Располагаясь практически во всех органах и вырабатывая широкий спектр жизненно важных веществ (серотонин, мелатонин, гистамин, соматостатин, катехоламины, гормоны гипофиза, гастрин, инсулин, глюкагон и

т.д.), клетки ДНЭС осуществляют контроль за течением метаболических процессов и других реакций организма на строго определенном генетически детерминированном уровне (Pearse A.G., 1968). Изучение роли этой системы в поддержании гомеостаза приобретает в последние годы все большую актуальность.

Морфологические предпосылки открытия ДНЭС были созданы немецким физиологом Р. Гейдегайном (R. Heidenhain), который в 1870 году впервые описал существование в слизистой оболочке желудка особых клеток, окрашивающихся солями хрома и дал им название «хромаффинные клетки» (Heidenhain K., 1870). В последующие годы их обнаружили в других отделах пищеварительного тракта и называли энтерохромаффинными клетками Кульчицкого, клетками Нуссбаума, Николаса, светлыми, желтыми, базальнозернистыми клетками. (Kirltschizkg N., 1897, Nicolas A., 1891).

В 1914 году П. Массон (P. Masson) показал, что хромаффинные клетки являются аргентаффинными и предположил их эндокринную природу, однако функции этих клеток на протяжении многих лет оставались невыясненными (Masson P., 1914). Позднее (в 1932 году) тот же П. Массон высказал мнение о том, что эти клетки выделяют секрет, который распространяется по нервным окончаниям кишечника, и назвал это явление – нейрокринной функцией (Masson P., 1932).

В 1938 году Ф. Фейртер (F. Feurter) сформулировал концепцию паракринной системы – прообраза ДНЭС. Ее морфо-функциональная основа заключалась в том, что эпителиальные ткани желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов содержат диффузно расположенные клетки, гормоны которых оказывают как местное (паракринное), так и диастантное (эндокринное) влияние на различные структуры организма. Несмотря на оригинальность этой концепции, она не привлекла тогда к себе должного внимания исследователей и не получила развития, так как отсутствовали микроскопические методы исследования гормональной функции клеток. И только спустя три десятилетия концепция Feurter пережила свое второе рождение.

В 1968 году английский патолог и гистохимик А. Пирс (A. Pearse) предложил объединить ряд эндокринных клеток, обладающих выраженным моноаминергическим типом метаболизма, в единую так называемую APUD-систему. Название APUD представляет собой аббревиатуру четырех английских слов: **A**mine **P**recursore **U**rtake and **D**ecarboxylation, которые характеризуют основной признак этих клеток – способность накапливать предшественники биогенных аминов, декарбоксилировать их и вырабатывать пептидные гормоны (Pearse A.G., 1968). По современным представлениям APUD-система является основной частью ДНЭС (Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М., 1996). Клетки APUD-системы, локализованные в периферических висцеральных органах называют апудоцитами (Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Соломатина Т.И., 1983).

Синтез мелатонина в желудочно-кишечном тракте энтерохромаффинными клетками (ЕС) впервые был обнаружен в 1974 г. (Райхлин Н.Т., Кветной И.М.). Длительное время считалось, что мелатонин образуется исключительно в пинеальной железе. В настоящее время установлено, что ЕС-клетки ЖКТ являются основным источником экстрапинеального мелатонина (Райхлин Н.Т., Кветной И.М., 1975).

Мелатонин является универсальным регулятором биологических ритмов (Кветной И.М., 1981, Кветной И.М., 1987) и обладает широким спектром физиологического действия: регулирует процессы дифференцировки и деления клеток, в ряде случаев оказывает ингибирующее действие на развитие опухолей, обладает иммуномодулирующим действием и регулирует содержание свободных радикалов в тканях. Лишь недавно было установлено, что мелатонин обладает уникальным по сравнению с другими аминами механизмом действия: являясь высоколипофильной молекулой, он способен легко проникать через липидный би-слой клеточных мембран; в цитоплазме мелатонин действует как антагонист кальций-связывающего белка – кальмодулина и оказывает влияние на реорганизацию цитоскелета клетки, тем самым модулируя клеточную активность (Райхлин Н.Т., 2003).

Таким образом, мелатонин осуществляет контроль за функцией эндокринной, нервной, иммунной, кровеносной систем, адаптируя их к периодически изменяющимся действиям различных эндогенных и экзогенных факторов. Раскрытие механизмов регуляции мелатонина как на уровне целостного организма, так и на паракринном уровне может способствовать пониманию генеза различных патологических состояний.

ФПР И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАКИ У ДЕТЕЙ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

*Е.Я. Руденко, И.В. Ненько, Т.И. Бурлуцкая, Е.Д. Белецкая,
В.И. Власова, А.А. Ильинская, М.Я. Винжего, Т.А. Романова*

Детская областная больница, г. Белгород
Белгородский государственный университет

Для исследования СКФ и оценки функционального состояния почек в клинике используются нагрузочные тесты. Величина СКФ зависит от многих факторов, в первую очередь от величины почечного кровотока и градиента гидростатического давления.

Химиотерапия и лучевая терапия могут вызвать повреждение клубочков и канальцев почек. Артериальная гипертензия является неспецифическим проявлением любого из этих состояний. Терминальные стадии ОПН относительно редки, при существующем в настоящее время стандартном мониторинге функции почек во время лечения и коррекции доз противоопухолевых препаратов в соответствии с почечной функцией. При том, что незначительные проявления почечной недостаточности часто проявляются во время терапии.

С целью определения ФПР обследован 21 больной в возрасте 2-15 лет, из них с острым лейкозом – 15; с неходжкинской лимфомой – 6. Из общего числа обследованных в стадии ремиссии (без лечения более 1 года) – 5.

Обследование проводилось по следующей схеме. В 1-й день – у больных определяли фоновую (базисную) СКФ по клиренсу эндогенного креатинина после водной нагрузки 10 мл/кг. Сбор мочи проводился в течение 2 час. Венозную кровь брали между 1-м и 2-м часом сбора мочи; на следующий день определяли СКФ после белковой нагрузки, для чего больной в течение получаса съедал 100-200 гр. вареной говядины (из расчета 5 гр на 1 кг массы больного), сбор мочи проводился в течение 3-х часов; забор венозной крови между 2 и 3 часом сбора мочи.

Полученные результаты: увеличение СКФ на белковую нагрузку отмечено у 11 больных; у 9 из них СКФ возросла по сравнению с фоновой более 15%, что говорит о хорошем ФПР; у 3-х больных увеличение СКФ было незначительным 5-8%, что говорит о снижении ФПР; у 10 больных СКФ не возрастала после белковой нагрузки у 5-х из них даже снизилась.

В группе больных находящихся в ремиссии, без лечения более 1 года; увеличение СКФ после нагрузки отмечено у 3 больных (2-е больных с неходжкинской лимфомой, 1- с острым лейкозом).

У двоих больных показатели клубочковой фильтрации после нагрузки не изменились (1 ребенок с неходжкинской лимфомой и 1 с острым лейкозом, который имел сопутствующую патологию почек: салитарная киста левой почки – МКБ-10).

С целью исследования состояние ренальной гемодинамики и почечной паренхимы нами обследовано 16 детей в возрасте от 2 до 15 лет, в дебюте заболевания и находящихся на различных этапах программной полихимиотерапии. Из них больных с острым лейкозом – 13; с лимфомой – 6.

Обследование проводилось на ультразвуковом сканере Алока 2000, Acuson, "Aspen"; с использованием конвексных датчиков 3,5-4,5 Мкц. Эхографическое исследование

дование включало в себе исследование в β -режиме, дуплексное доплерографическое сканирование (ДДС) и доплерографию (ДГ) на уровнях магистральной почечной артерии и интраенаральных артериях. Учитывались V_{max} , V_{min}) и резистентные показатели артериального ренального кровотока.

Результаты:

1. Увеличение размеров почек отмечалось в 100% случаев во всех группах исследуемых.

2. Утолщение почечной паренхимы с нарушением корково-медуллярной дифференцировки и с повышением эхогенности паренхимы в 50% случаев.

3. Нарушение почечного кровотока с обеднением в подкапсулярной зоне наблюдалось в 50% случаев всех исследуемых. Преобладало повышение индекса резистентности до 0,8 при нормальном V_{max} , и в 30% случаев снижение IR до 0,52, при нормальном V_{max} .

Выводы:

1. Исследование СКФ до и после нагрузки для определения ПФР является достаточно простым и доступным методом в мониторинге функции почек во время лечения и коррекции доз противоопухолевых препаратов у больных с гемобластозами.

2. Ультразвуковое исследование почек позволяет осуществлять динамический контроль при проведении полихимиотерапии и формировать группы риска среди пациентов по развитию возможных ренальных нарушений.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В ПОСТЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ПЕРИОД

Т. П. Голивец

Областная клиническая больница

В настоящее время уже нет сомнений в том, что повышенный рост рака ЩЖ у детей и подростков, проживающих в районах с радиоактивными выпадениями после Чернобыля, связан с действием радионуклидов йода. Появились публикации о росте случаев рака ЩЖ не только у детей, но и взрослого населения [Parshkov E.V., Tsyb A.F., Sokolov V.A. (2002 г.)].

Определились характерные признаки радиационно-индуцированных раков ЩЖ, которые свидетельствуют, что:

- минимальный латентный период развития рака ЩЖ составляет примерно 5 лет и он практически не зависит от возраста облучения;

- соотношение числа раков у мальчиков и девочек 0-4 лет на момент аварии соответствует примерно 1:1. В других возрастных группах раки преобладают среди женского населения;

- преобладающий (>90%) морфологической формой рака ЩЖ является папиллярный рак;

- детские раки ЩЖ протекают агрессивно. Более 40% из них, даже при выявлении на ранних стадиях, имеют метастазы в региональные лимфатические узлы и около 4% – в легкие;

- рост раков ЩЖ отсутствует у детей, родившихся после распада радионуклидов йода (1987 г. рождения и позже).

Сложилась, на наш взгляд, порочная практика разделения пострадавших территорий Российской Федерации на «наиболее» загрязненные территории (Брянская, Калужская, Орловская, Тульская) и остальные 11 областей «наименее» загрязненные. Такое деление априори лишило 11 пострадавших административных территорий проводить своевременные скрининговые обследования населения, считая, что в них нет и не мо-

жет быть каких-либо медицинских последствий после аварии на Чернобыльской АЭС. Соответственно на этих территориях не проводились и не проводятся дозиметрические исследования и поэтому любые отклонения в заболеваемости ЩЖ, в том числе и онкологические, рассматриваются вне связи с Чернобылем.

В такой ситуации оказалась и Белгородская область.

В тоже время, начиная с 1990 года в области, начали регистрироваться случаи РЩЖ, с такой же закономерностью, как и на загрязненных территориях.

Всего за период с 1986 по 2000 годы выявлено 795 случаев РЩЖ, в том числе 63 из них, у детей на период аварии. Кроме того, в структуре общей тиреоидной заболеваемости отмечено увеличение частоты узловых форм зоба, аутоиммунного тиреоидита.

Никаких экстремальных ситуаций в области в этот момент, кроме аварии на ЧАЭС не зарегистрировано. Связать рост заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы с действием радионуклидов йода, на первый взгляд, было неправдоподобным, поскольку, по официальным данным Росгидромета, площадь загрязнения Белгородской области в 1986 году составила 1620 км², или 6 % территории. Уровень загрязнения почв ¹³⁷Cs колеблется от 1 до 5 Ки/км². Данные по загрязнению территории I¹³¹ вообще отсутствуют.

Понять такой рост заболеваемости позволил комплексный анализ всей патологии ЩЖ, проведенный в динамике послеварийного периода с учетом других природных и техногенных факторов, способных оказать негативное влияние на здоровье населения.

Проведенный нами анализ показал, что онкозаболеваемость ЩЖ, в том числе и у детей, в Белгородской области до аварии на Чернобыльской АЭС традиционно была ниже российских показателей. Если в 1986 г., и в годы, предшествующие аварии, показатель заболеваемости раком ЩЖ составлял 0,37-1,0 случай на 100 000 населения, то уже к концу первой пятилетки после аварии он вырос до 2,28 и сравнялся с показателями заболеваемости по России. Пик заболеваемости зарегистрирован в 1996 г. и составил 10,57 случаев на 100 000 населения, превышая средние показатели по России почти в три раза (3,71 случай на 100 000 населения по РФ).

Такой неожиданный рост заболеваемости рака ЩЖ, совпадающий по времени развития и клиническому течению, характерному для “наиболее” загрязненных радионуклидами территорий, явился основой детального изучения возникшей проблемы.

В анализ взяты все 795 случаев рака ЩЖ, зарегистрированные в Белгородском онкологическом диспансере с 1986 г. по 2000 г. Для выявления определенных закономерностей развития заболеваемости использованы признанные в настоящее время подходы:

- анализ годового распределения случаев рака ЩЖ в зависимости от возраста на момент аварии. Этот подход позволяет изучить возрастную радиочувствительность популяции к воздействию радионуклидов йода;

- анализ распределения заболеваний по возрасту на момент постановки диагноза, позволяющий определить срок от момента действия предполагаемого туморогенного фактора до клинического проявления рака, то есть определить длительность латентного периода;

- оценка заболеваемости в возрастных группах 0-4, 5-9, 10-14 лет и т.д., суммарно за каждые 5 лет (1986-1990 гг., 1991-1985 гг., 1996-2000 гг.).

Одним из основных показателей действия радионуклидов йода на ЩЖ является рост случаев тиреоидной онкопатологии у детей и подростков, будучи таковыми на момент аварии. Причем такой рост начинает регистрироваться спустя 4-5 лет, то есть после завершения так называемого минимального срока латентного периода, характерного для радиогенных раков ЩЖ. На рис.1 представлена динамика регистрации раков ЩЖ у детей и подростков в Белгородской области постчернобыльский период. Видно, что первые случаи заболеваний начали регистрироваться с 1989 г. и в течение первой пятилетки (1986-1990 гг.) выявлено всего 7 случаев рака ЩЖ. Во вторую (1991-

1995 гг.) и третью (1996-2000 гг.) пятилетки выявлены 21 и 35 случаев рака ЩЖ, соответственно.

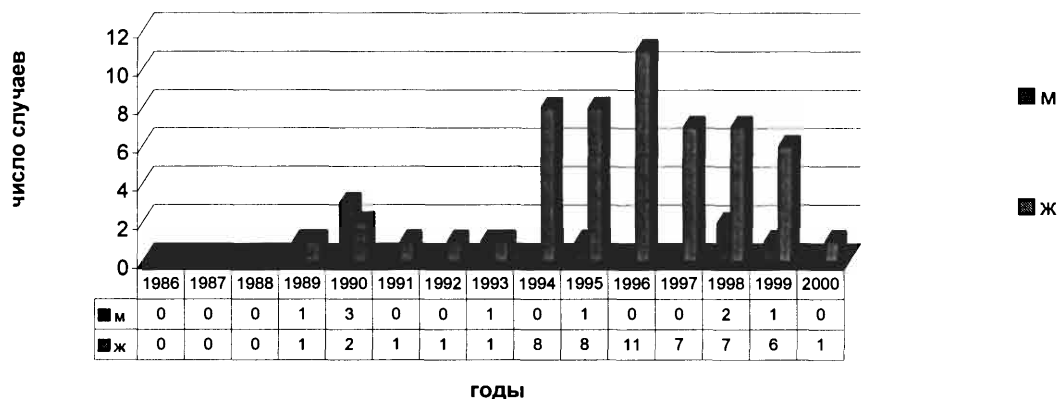


Рис.1. Динамика регистрации раков щитовидной железы в постчернобыльский период (дети и подростки на момент аварии)

Подобная картина многократно описана в отечественной и зарубежной литературе у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях. Такое совпадение позволяет нам высказать предположение, что развившиеся раки ЩЖ у детей и подростков Белгородской области имеют радиогенную природу с характерным латентным периодом, равным 4-5 годам.

Вторым клиническим фактом, свидетельствующим о возможной радиогенной природе детских раков ЩЖ, является их агрессивное течение. Так, из 32 детей с папиллярной формой рака, у 21 (65,6%) – выявлены множественные метастазы в лимфатический коллектор шеи. В возрастной группе детей от 0 до 4 лет на период аварии диагностировано 6 случаев заболевания у девочек, все из которых представлены папиллярным раком с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Кроме того, у трех пациентов с папиллярным раком были обнаружены множественные метастазы в легкие (9,4%). Среди 29 больных с впервые выявленным фолликулярным раком, метастазы наблюдались в 3-х случаях (10,3%). У двух девочек 16 и 17 лет (5 и 6 лет на период аварии) был диагностирован медулярный рак, один случай закончился летальным исходом.

Третьим характерным фактом является отсутствие роста заболеваемости раком ЩЖ у детей, родившихся после распада радионуклидов йода (1987 г. рождения и моложе). На 01 января 2002 г. в области зарегистрировано всего лишь 3 случая заболеваний (у 2-х девочек и 1-го мальчика, выявленных в 1997-1999 гг. в возрасте 8-11 лет), что соответствует спорадическому уровню заболеваемости.

Таким образом, из проведенного анализа детской заболеваемости, есть основание предполагать, что наступившая клиническая манифестация проявлений рака ЩЖ является результатом отдаленных последствий воздействия радионуклидов йода на тиреоидную ткань пострадавших детей.

Проведенный нами анализ заболеваемости раком ЩЖ у взрослого населения Белгородской области также свидетельствует о возможной радиогенной природе их развития. Первое, что обращает на себя внимание – это рост заболеваемости с наличием минимального латентного периода, равного примерно 5-6 годам (рис.2)

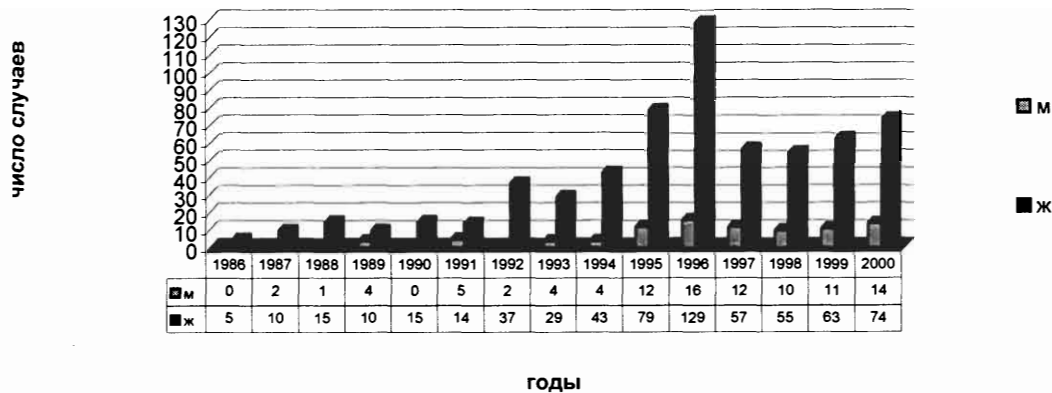


Рис.2. Динамика регистрации раков щитовидной железы среди взрослого населения в постчернобыльский период (1986-2000 гг.)

Начиная с 1992 г. отмечается стабильный и продолжающийся рост числа случаев заболевания. Максимальный рост заболеваемости зарегистрирован в 1996 г. Следует отметить, что удельный вес рака ЩЖ в структуре общей онкозаболеваемости области в 1996 г. составил 3,3% вместо 0,1% в 1986 г. При этом, показатели, характеризующие общую онкологическую заболеваемость мужского и женского населения области, остаются на протяжении 15 летнего периода на относительно стабильном уровне. Эти показатели в 2000 г. увеличились по сравнению с 1986 г. всего на 15,2%.

Обобщая результаты анализа, следует отметить, что наглядным фактом для Белгородской когорты является наличие времени латентного периода, характерного для радиогенных раков ЩЖ, минимальный срок которого составляет 5-6 лет у всех возрастных групп. Сокращение времени латентного периода злокачественных новообразований по сравнению со спонтанным уровнем, является основным свидетельством радиогенной природы постчернобыльских раков ЩЖ. Именно этим можно объяснить рост числа случаев рака ЩЖ у детей и взрослых через 5 лет после аварии на Чернобыльской АЭС. Соответственно, показатели онкозаболеваемости за период 1986 – 1990 г., можно использовать как фоновые для сравнительного анализа заболеваемости в последующие периоды наблюдения (1991 – 1995 гг., 1996 – 2000 г.).

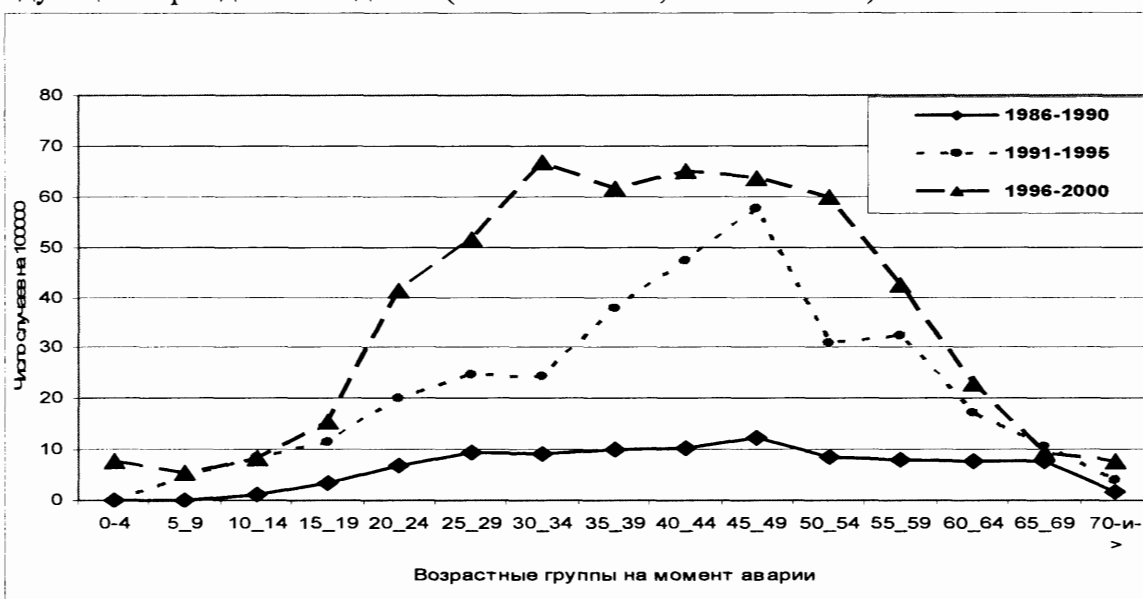


Рис.3. Превышение числа случаев рака щитовидной железы в различных возрастных группах над спонтанным уровнем заболеваемости (1986-1990 гг.).

Следовательно, превышение числа случаев рака ЩЖ, зарегистрированное в постлатентный период над фоновыми спонтанными показателями (1986-1990гг) можно считать радиационно обусловленным (рис.6). Отсюда следует, что если из выявленных случаев рака ЩЖ в 1991-1995 гг. и в 1996-2000 гг. вычтуть спонтанные раки, то мы получим истинный численный прирост радиогенных раков ЩЖ.

Подводя итог анализа заболеваемости раком ЩЖ у населения Белгородской области можно с уверенностью утверждать, что возросшая тиреоидная онкопатология у детей и взрослого населения связана с действием “неучтенных” радионуклидов йода, достигших территории в апреле-мае 1986 г. после аварии на Чернобыльской АЭС. Аналогичная картина неоднократно описана для наиболее пострадавших территорий, где рост тиреоидной онкопатологии с действием радионуклидов Чернобыля вполне обоснован.

Объяснить рост заболеваемости раком ЩЖ за период 1992-2000 гг. природными или экологическими особенностями региона, а также имеющейся легкой степенью йодной недостаточности не представляется возможным, поскольку это веками сложившаяся и в последнее время не меняющаяся обстановка. Широкомасштабных скрининговых обследований не проводилось и поэтому связать повышение заболеваемости за счет ранней диагностики весьма затруднительно.

Выводы

1. В Белгородской области заболеваемость раком щитовидной железы как у детского, так и у взрослого населения до аварии на Чернобыльской АЭС и в первые пять лет после аварии (1986 – 1990 г.г.) была ниже Российских показателей (2,3 на 100 тыс.) и в целом в популяции колебалась в пределах 0, 37-1, 0 случаев на 100 тыс. населения.

2. Начиная с 1991 – 1992 г.г., т.е. после завершения минимального латентного периода, характерного для радиогенных раков щитовидной железы, отмечен значительный рост тиреоидной заболеваемости во всей популяции и ее уровень в 1996 г. составил 10,57 на 100 тыс. населения, превышая российские данные, более чем в 3 раза (3,71 случай на 100000 населения РФ).

3. В пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС территориях, где не проводились широкомасштабные дозиметрические исследования, связь роста онкозаболеваемости ЩЖ с действием радиации необходимо устанавливать по наличию описанных выше характерных клинических признаков: увеличение заболеваемости среди детского и взрослого населения после завершения минимального латентного периода, агрессивности течения детских раков, отсутствию роста онкозаболеваемости щитовидной железы у детей, родившихся после распада радионуклидов йода.

Список литературы

1. Абросимов А.Ю., Лушников Е.В., Франк Г.А. Радиогенный (Чернобыльский) рак щитовидной железы. // Архив патологии. -2001. Т. 63 № 4. -С. 3-8.
2. Медицинские последствия Чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов АЙФЕКА и соответственных национальных программ. // Научный отчет ВОЗ. -Женева. -1995.
3. Присяжнюк А.Е., Грищенко В.Г., Федоренко З.П. Эпидемиологическое изучение злокачественных новообразований у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Итоги, проблемы и перспективы. // Международный журнал радиационной медицины. -1999.№2 С. 42-50.
4. Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Олейник В.А. и др. Заболеваемость раком щитовидной железы у детей и подростков Украины на протяжении 15 лет после Чернобыльской катастрофы. // Киев. -2001. -С. 121.
5. Baverstock K., Egloff B., Pinchera A. et al. // Nature.-1992.-vol.359, № 3 P.21-22.
6. Beral V., Reeves G. Childhood thyroid cancer in Belarus (letter) // Nature, 1992,v.359, M. – 6397, – P. 680-681.
7. Palle W. Salomaa S.: Radiogenic thyroid cancer in Belarus: Fact of fiction. J.Radiol Prot .-1994.-V.14.- № 3.-P. 285-286.
8. Parshkov E., Tsyb A., Sokolov V., Barnes J., Proshin A. The increase of thyroid cancer incidence in the population affected by the Chernobyl accident -a new approach to interpretation. // Health effects of low-level radiation, BNES, 2002.

СОНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ТАЗОВОГО ПРОЛЯПСА (обзор литературы и результаты собственных исследований)

В.Ф. Куликовский, Н.В. Олейник, А.В. Бабанин, Е.А. Пустовгар

Белгородская областная клиническая больница,
кафедра клинических дисциплин ИПМО БелГУ

Тазовый проляпс – синдром опущения тазового дна и органов малого таза изолированно или в сочетании (A.G.Parks и соавт. 1966; M.M.Henry и соавт., 1982; S.Jackson и соавт., 1996; S.P.Marinkovic, S.L.Stanton, 2004 и др.). По современным представлениям (J.C.Goligher, 1988; M.M.Henry, 1988 и др.) понятие «тазовое дно» кроме мышц леваторов и диафрагмы таза включает также наружный и внутренний сфинктер заднего прохода. Синдром тазового проляпса всегда сочетается с патологическими изменениями со стороны органов малого таза, которые могут включать комбинации цистоцеле, ректоцеле, проляпс матки, энтероцеле и др. Высокая частота этой сочетанной патологии у женщин всех возрастов определяет актуальность данной проблемы.

Тщательная диагностика этих патологических состояний необходима при планировании как консервативного, так и оперативного лечения, в целях улучшения функциональных результатов и снижения риска развития рецидива. В настоящее время для диагностики тазового проляпса все более широко используется ультрасонография (L.V.Rodriguez, S.Raz, 2001 и др.). В настоящее время существуют различные методы ультразвукового сканирования органов малого таза и тазового дна: трансабдоминальный, промежностный, интраитальный, интаректальный, интравагинальный. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, а также показания. Нет также единого мнения по поводу методики исследования тазового дна (G.Sarnelli, C.Trovato, M.Imarisio et al., 2003 и др.).

Трансабдоминальный метод был предложен еще в 80-х годах прошлого века и является самым простым. При его выполнении используются линейные и секторальные датчики. Он позволяет визуализировать мочевой пузырь, матку, их положение, форму и всегда выполняется как первый этап исследования при тазовом проляпсе, предворяя собой более сложные и точные методики. Секторальный датчик позволяет визуализировать уретровезикальный сегмент, его подвижность, измерить задний уретровезикальный угол. Однако если последний смещен ниже лонного сочленения, а также у тучных пациенток трансабдоминальный метод неинформативен (А.С.Переверзев, Д.В.Щукин, 2000; F.Demirci, P.M.Fine, 1996; G.Sarnelli, C.Trovato, M.Imarisio et al., 2003 и др.).

После трансабдоминального сканирования обычно выполняется более информативные промежностное и интраитальное УЗИ, которые практически не отличаются друг от друга. При промежностном исследовании используются линейные или конвексные датчики, которые устанавливаются непосредственно на промежности; при интраитальном – конвексные, секторальные или высокочастотные эндовлагалищные датчики, которые располагают между малыми половыми губами, или слегка вводя в преддверие влагалища. Последние дают более четкое изображение (H.P.Dietz, V.T.Haylen, J.Broome, 2001; E.Merz, W.Bader, 2004 и др.). Методика позволяет получить качественное изображение уретровезикального сегмента в покое и при напряжении, т.к. не влияют на их подвижность, а также в положении стоя. Указанные структуры обычно визуализируются без какого-либо контрастирования. На этапе освоения методики можно ввести в уретру катетер, что не влияет на результаты исследования (А.С.Переверзев, Д.В.Щукин, 2000). По мнению многих авторов, она вполне способна заменить латеральную уретроцистографию (W.Bader, R.Tunn, V.Viereck, E.Merz, 2004 и др.).

H.H.Dietz, V.V.Haylen, J.J.Broome (2001) сравнивали данные интраитальной сонографии и клинические данные. Ими обследовано 145 пациенток с урогенитальным проляпсом. Корреляция составила 77% при опущении матки, 72% при опущении передней стенки влагалища и 53% при опущении задней стенки влагалища.

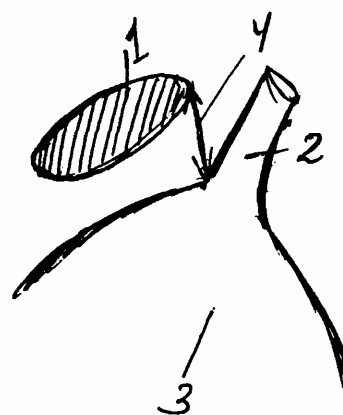
Промежностное УЗИ дает возможность визуализировать наружный и внутренний сфинктеры заднего прохода, мышцы, поднимающие задний проход, их целостность, степень расхождения и атрофии, ректовагинальную фасцию и ее дефекты, а также энтероцеле. Это помогает выбрать способ оперативной коррекции ректовагинальной перегородки, о чем будет сказано в следующей главе. Неинвазивность методики позволяет использовать ее в послеоперационном периоде для оценки эффективности вмешательства (Н.Н. Dietz, В.В. Haylen, J.J. Broome, 2001 и др.).

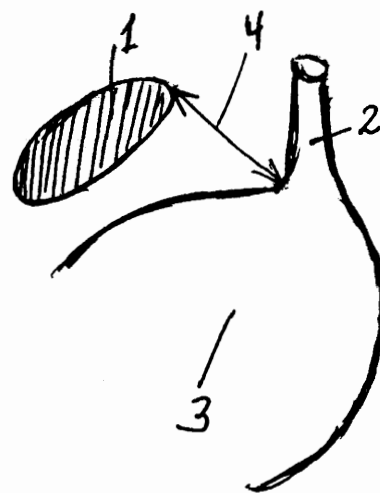
Трансвагинальное УЗИ с использованием высокочастотных линейных датчиков позволяет получить еще более качественное изображение уретровезикального сегмента. Однако по данным некоторых авторов, использование эндодатчика ограничивает его подвижность при напряжении, особенно при узком и коротком влагалище (J. Boco, D. Leonard, R. Lambotte, 1994). Другие исследователи показывают, что гиперподвижность шейки при использовании этого метода не ограничивается (L. Mouristen, C. Stradberg, 1994; M. Hol, C. V. Bolhuis, M. E. Vierhout, 1995 и др.). Относительная инвазивность методики затрудняет ее использование в послеоперационном периоде при влагалищном доступе. В этих случаях его можно заменить трансректальным исследованием. А.Н. Liapas и соавт. (1993) с успехом используют его для оценки результатов кольпосуспензии в послеоперационном периоде.

На рисунках 1 – 3 представлены ультрасонограммы больной В, 66 лет, страдающей стрессовым недержанием мочи и ректоцеле. Исследование проводилось в положении лежа с согнутыми в коленных и тазобедренных суставах ногами в покое и при натуживании. Как видно из рисунков, подвижность уретровезикального сегмента составляет более 1 см, хотя уретровезикальный угол остается в пределах нормы. Данные промежностного и эндовагинального исследования не отличаются друг от друга и соответствуют результатам латеральной урографии. На рисунке 4 (б) представлены результаты эндоректального исследования ректовагинальной перегородки у этой же больной, на котором ясно визуализируются дегенеративные изменения ректовагинальной фасции (апоневроза Денонвилье). Для сравнения на рисунке 4 (а) представлено эндоректальное УЗИ ректовагинальной перегородки нерожавшей женщины 25 лет с неизменной ректовагинальной фасцией.



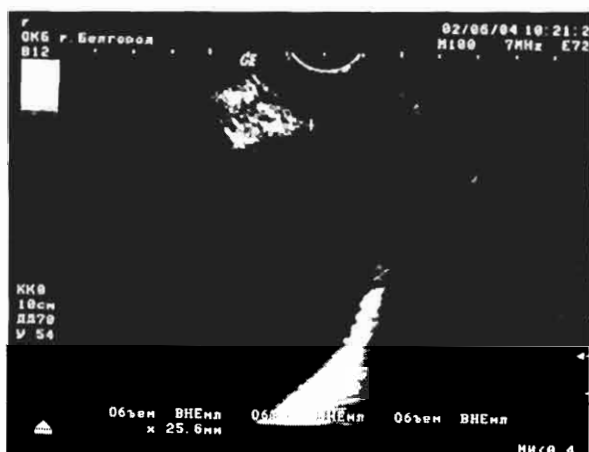
а





б

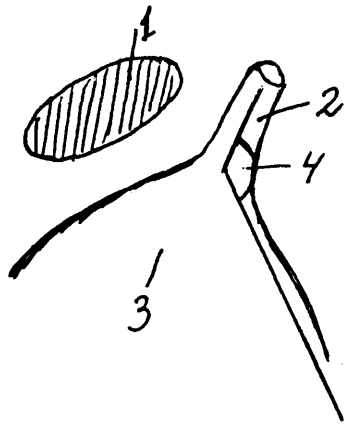
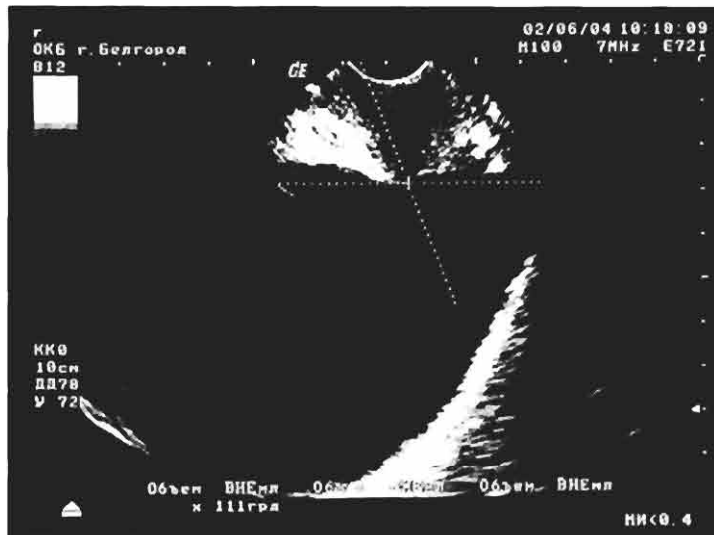
Рис.1. Промежностное сканирование: 1 – симфиз; 2 – уретра; 3 – мочевой пузырь; 4 – расстояние от середины нижнего края симфиза до уретровезикального сегмента: а – в покое (18 мм); б – при натуживании (32 мм).



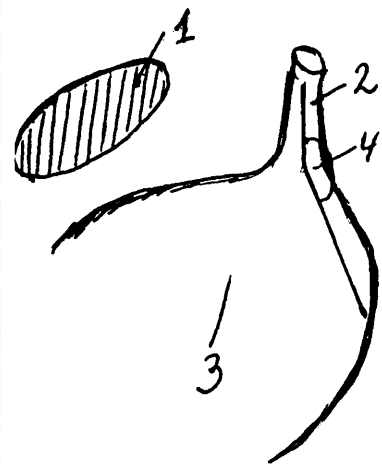
а

б

Рис. 2. То же при эндовагинальном сканировании: а – в покое; б – при напряжении.

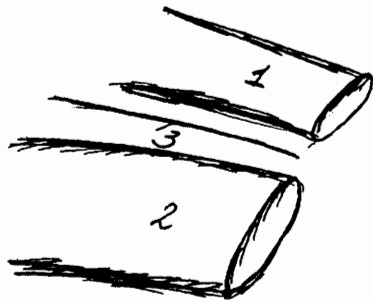


а



б

Рис.3. Эндовагинальное сканирование: 1 – симфиз; 2 – уретра; 3 – мочевого пузыря; 4 – расстояние от середины нижнего края симфиза до уретровезикального угла: а – в покое (18 мм); б – при натуживании (32 мм).

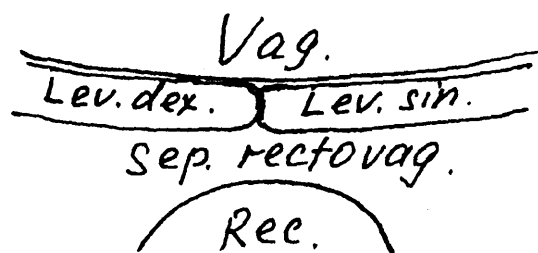
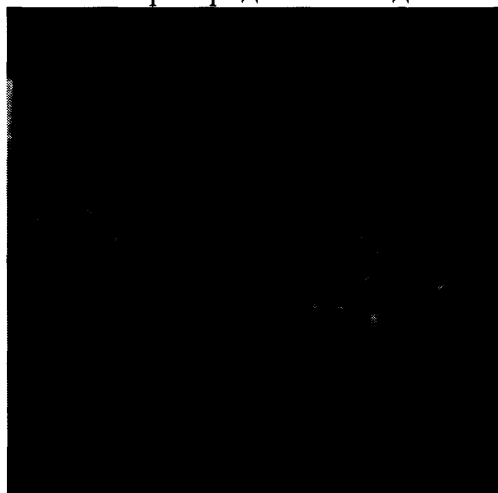


б

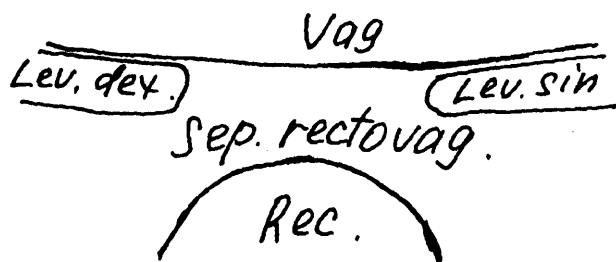
Рис.4. Эндоректальное сканирование ректовагинальной перегородки: а – апоневроз Денонвилье в норме у нерожавшей женщины 25 лет; б – истончение апоневроза у женщины с ректоцеле. Апоневроз показан стрелкой. Схема: 1 – прямая кишка, 2 – влагалище, 3 – ректовагинальная перегородка и апоневроз Денонвилье.

У больных ректоцеле, как следующий этап после промежностного сканирования, мы производим исследование вагинальным датчиком с боковой оптикой после введения в прямую кишку баллона, заполненного водой. Эта методика позволяет определить толщину ректовагинальной перегородки, степень расхождения леваторов и их атрофии. Используя указанный метод обследования у 100 пациенток после реконструкции ректоцеле, мы выявили группу больных (n=10), у которых рецидив был обусловлен атрофией мышц. Несмотря на произведенную ранее леваторопластику мышечный слой в центральной части перегородки не визуализировался. Последняя была истончена: толщина ее в центральной части средней трети влагалища составляла, в среднем,

0,4 ± 0,075 см, для сравнения у здоровых нерожавших женщин ее толщина в этой же области составляет 0,6 ± 0,056 см (n= 25), а у женщин после удачно произведенной леваторопластики она еще больше за счет сшивания по средней линии мышц-леваторов и составляет, в среднем 1,1 ± 0,15 см (n=50), P<0,05. Ретроспективный анализ историй болезни показал, что у всех этих пациенток до операции было диагностировано ректоцеле III степени. На момент настоящего обследования у 4-х диагностировано ректоцеле III степени, у 6-и – ректоцеле II степени. На рис. 5 представлена ультрасонограмма ректовагинальной перегородки после леваторопластики с хорошим анатомическим и функциональным результатом (а) и с рецидивом за счет атрофии мышц, поднимающих задний проход. На первом снимке мышечный слой непрерывный, хорошо выражен, ректовагинальная перегородка имеет достаточную толщину. На втором снимке определяется резко выраженная атрофия мышечного слоя, который определяется только по боковым частям перегородки. Последняя истончена.



а



б

Рис.5. Ультрасонограммы ректовагинальной перегородки: а- полное восстановление непрерывности мышечного слоя после передней леваторопластики; б – расхождение мышц и истончение ректовагинальной перегородки при рецидиве ректоцеле.

Эти данные позволили нам сделать вывод о том, что у части больных, оперированных по поводу ректоцеле, рецидивы обусловлены резкой степенью атрофии мышечного слоя, и традиционной чрезвлагалищной или чрезпромежностной коррекции для его устранения недостаточно. В таких, достаточно редких случаях, мы дополнительно укрепляем ректовагинальную перегородку синтетической сеткой.

Мы широко используем ультразвуковое сканирование и при дифференциальной диагностике ректоцеле и энтероцеле. Как видно из рис. 6, эндовагинальное исследование при этой патологии является более информативным. Петли тонкой кишки расслаивают ректовагинальную перегородку и опускаются до уровня шейки матки. Такие же результаты получены при промежностном сканировании. В сомнительных случаях исследование проводится в положении стоя.

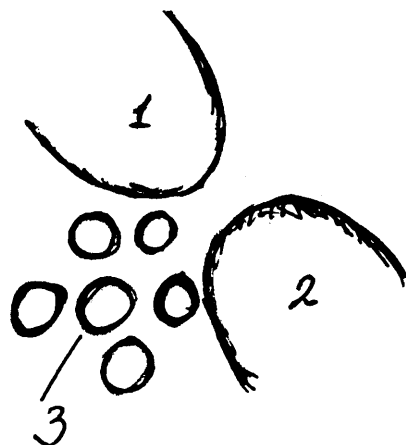
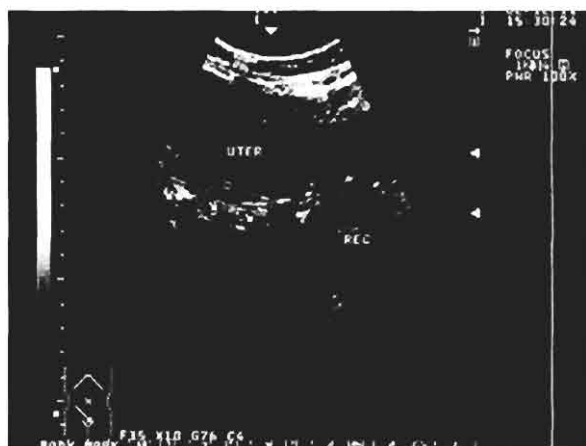


Схема: 1 – матка; 2 – прямая кишка; 3 – петли тонкой кишки.

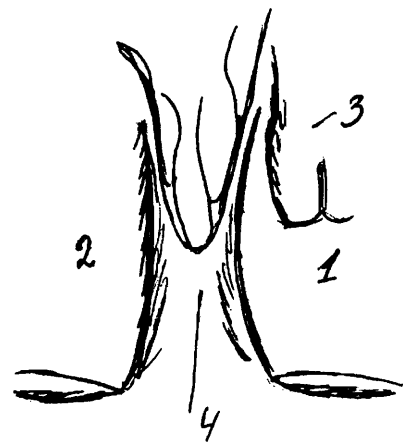
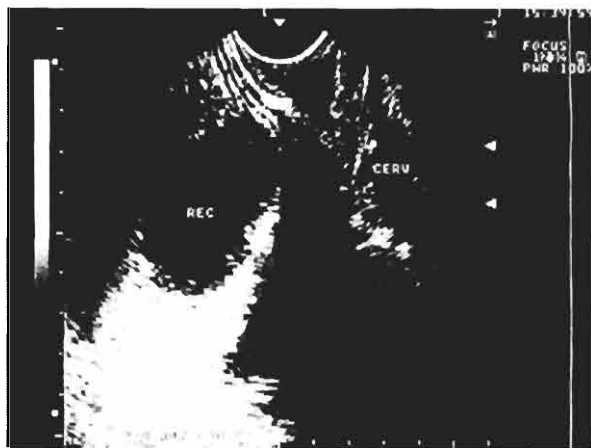


Схема: 1 – влагалище; 2 – прямая кишка;
3 – шейка матки; 4 – петли тонкой
расслаивающие ректовагинальную
перегородку.

Рис. 6. Ультрасонограммы больной энтероцеле (а – трансабдоминальное сканирование; б – эндовагинальное сканирование).

Эндоректальное УЗИ, помимо использования для исследования уретровезикального сегмента, позадиматочного, позадишеечного и ректовагинального пространства (С.Г.Хачкурузов, 1998) позволяет осмотреть анальный канал, нижеампулярный, среднеампулярный и часть верхнеампулярного отдела прямой кишки, изучать строение ректовагинальной перегородки (Т.И.Тамм, А.Я.Бардюк, А.Б.Даценко, В.В.Седак, 2001; А.В.Дрыга, В.А.Привалов, Е.М.Ермак, 2003; J.H.Simanowski, 2004). При данном методе отмечается более четкая детализация волокон внутреннего и наружного сфинктеров (Л.П.Орлова и соавт., 1999; 2001). По мнению А.Salzano и соавт. (1998), С.Bartram (2001), эндоанальное УЗИ – идеальное исследование при анальной инконтиненции, показывающее дегенерацию внутреннего сфинктера, повреждения внутреннего и наружного сфинктеров.

М.Barthet и соавт. (2000) провели сравнительную оценку дефекографии и эндоректальной ультрасонографии в диагностике функциональных нарушений тазового дна. Исследования проводили в покое и при натуживании. Использовали линейный датчик с частотой 7,5 МГц. Была выявлена следующая корреляция между данными ультрасонографии по отношению к дефекографии: ректоцеле 86% (прямую кишку заполняли водой); внутреннее выпадение прямой кишки: 80%. Их исследования, а также исследования других авторов (М.Oberwalder, J.Connor, S.D.Wexner, 2003 и др.) показали, что хотя дефекография и является более точным методом диагностики указанной патологии, УЗИ позволяет визуализировать сфинктерный аппарат прямой кишки и его повреждения, что является очень важным при планировании оперативного лечения.

Для эндоректальных исследований используют как линейные высокочастотные датчики частотой 5-7 МГц, так и осевые эндоректальные ультразвуковые зонды с ротационным датчиком и изображением в 360°. Последние особенно удобны для детального анализа анатомических структур (В.Н.Эктов, А.И.Наливкин, Р.В.Попов, 2001 и др.) (рис. 7). Согласно исследованиям R.Woods, F.Voyvodic, A.C.Schloithe и соавт. (2003), данные ультрасонографии сфинктерного аппарата прямой кишки при его слабости на фоне выпадения кишки четко коррелируют с такими методами исследования, как анальная манометрия и электромиография.

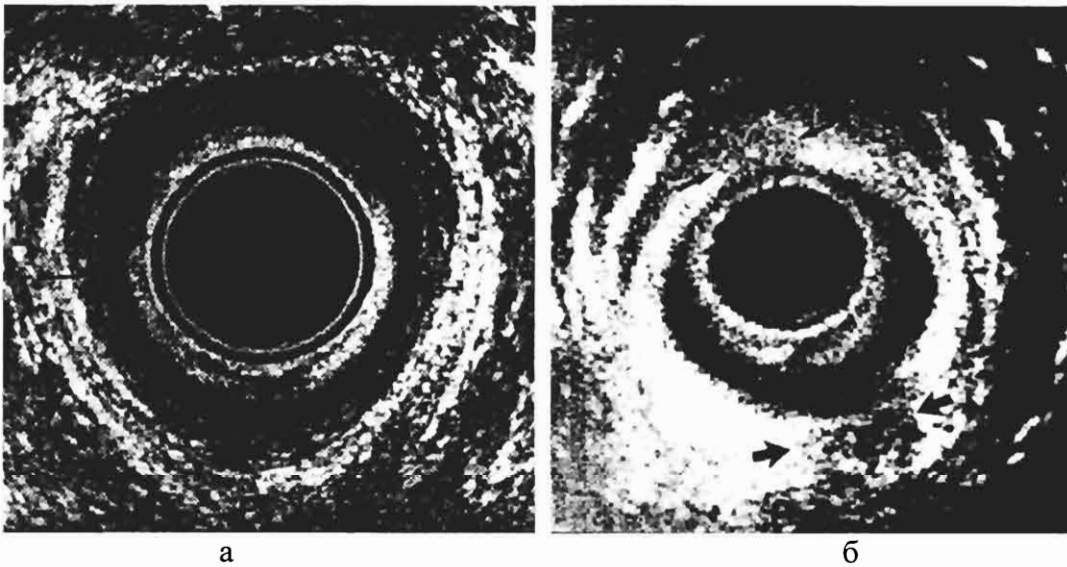


Рис. 7. Эндоанальное ультразвуковое сканирование с использованием центрального датчика: а – сфинктерный аппарат в норме (наружный сфинктер указан большими стрелками, светлая часть; внутренний маленькими, темная часть); б – повреждение задней порции наружного сфинктера (указано большими стрелками) и передней порции наружного и внутреннего сфинктера (указано маленькими стрелками). P(Posterior) – задняя полуокружность.

Мышцы, поднимающие задний проход, с нашей точки зрения, лучше визуализируются из промежностного доступа, используя конвексный датчик (рис. 8). Можно определить степень расхождения леваторов, их разрывы и атрофию.

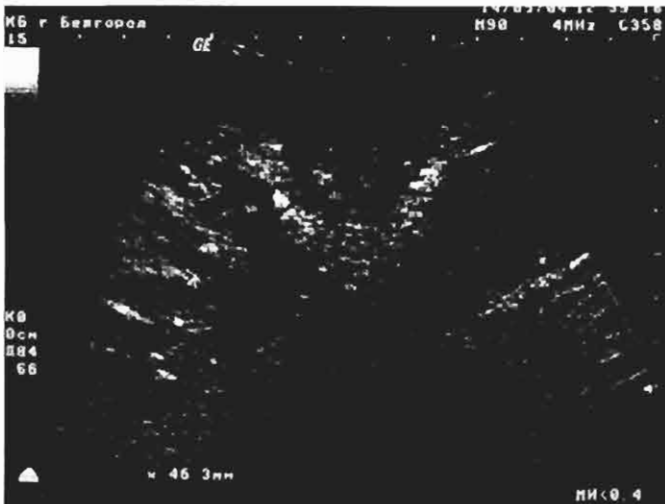


Рис. 8. Промежностное сканирование сфинктерного аппарата прямой кишки у больной ректоцеле. Жирной стрелкой показаны мышцы, поднимающие задний проход, обычной стрелкой – анальный канал.

Несмотря на то, что ультразвуковое исследование является перспективным в обследовании органов малого таза и тазового дна при пролапсе, большое количество исследований и публикаций, посвященных этому вопросу, методики до сих пор не стандартизированы. Исключение составляет исследование уривезикального сегмента при стрессовом недержании мочи. Метод стандартизирован урогинекологической группой на конференции в Цюрихе (1995 г.). Резолюция опубликована в 1995 и пересмотрена в 2003 г. Согласно последнему решению, в качестве основного анатомического ориентира используется лонный симфиз, в частности его нижний край. Принятый стандарт подвижности уривезикального сегмента эквивалентен 1 см. Уривезикальный угол, хотя и имеет определенное значение в диагностике стрессового недержания мочи,

все же является весьма относительным показателем, т.к. его значения варьируют достаточно широко. Нормой принято считать, что в покое он не превышает 125°, а при напряжении 130°. При стрессовом недержании мочи он увеличивается до 140° в покое и 160-170° при напряжении (W.Bader и соавт., 2004).

Таким образом, как и при исследовании других анатомических областей, ультрасонография органов таза и тазового дна – недорогое и необременительное для пациента исследование. Дальнейшее развитие и стандартизация этого метода, возможно, позволит исключить из арсенала обследования больных с пролапсом более дорогие и инвазивные методы, такие как видеорентгенография. (Д.Ю.Пушкарь, 1996; М.С.Dupont, М.Е.Albo, S.Raz, 1996; G.Sarnelli, С.Trovato, М.Imarisio et al., 2003 и др.).

Литература

1. Дрыга А.В., Привалов В.А., Ермак Е.М. Возможности трансректальной ультрасонографии при диагностике ректоцеле. Колопроктология, 2003; №4(6): 15-19.
2. Дрыга А.В., Привалов В.А., Ермак Е.М. К вопросу об ультразвуковой диагностике ректоцеле. Акт. вопросы колопроктологии: тез. докл. I съезда колопроктологов России с междунар. участием, Самара, 2003; 57.
3. Орлова Л.П., Капуллер Л.Л., Маркова Е.В., Талалакин А.И. Эндоректальная ультрасонография в оценке состояния запирающего аппарата прямой кишки. Акт. проблемы колопроктологии: тез. докл., Ростов-на-Дону, 2001; 52.
4. Орлова Л.П., Коплатадзе А.М., Филиппов Д.Ю., Камалова Г.И., Трубочева Ю.Л. Ультрасонография в диагностике острого парапроктита. Колопроктология, 2002; №1: 2-7.
5. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. Харьков: Факт, 2000; 360 с.
6. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996.
7. Тамм Т.И., Бардюк А.Я., Даценко А.Б., Седак В.В. Метод ультразвукового исследования в диагностике острого парапроктита. Акт. проблемы колопроктологии: тез. докл., Ростов-на-Дону, 2001; 66-67.
8. Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии: симптоматика, диагностические трудности и ошибки. СПб., 1998-99, 656с.
9. Эктов В.Н., Наливкин А.И., Попов Р.В. Применение ультразвука в диагностике и лечении парапроктита. Акт. проблемы колопроктологии: тез. докл., Ростов-на-Дону, 2001; 88.
10. Bader W., Tunn R., Viereck V., Merz E. Introital and perineal sonography in diagnosing stress urinary incontinence – possible clinical applications. *Ultraschall Med.*, 2004; 25 (3): 181-90.
11. Barthet M., Portier F., Heyries L., Orsoni P., Bouvier M., Houtin D., Barriere N., Salducci J., Grimaud J.C. Dynamic anal endosonography may challenge defecography for assessing dynamic anorectal disorders: results of a prospective pilot study. *Endoscopy*, 2000; 32 (4): 300-305.
12. Bartram C. Radiologic evaluation of anorectal disorders. *Gastroenterol. Clin. North. Amer.*, 2001; 30 (1): 55-75.
13. Beco J., Leonard D., Lambotte R. Study of the artifacts induced by linear array transvaginal ultrasound scanning in urodynamics. *Word. J. Urol.*, 1994; 12: 329-332.
14. Demirchi F., Fine P.M. Ultrasonography in Stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol. J.*, 1996; 7: 125-132.
15. Dietz H.P., Haylen B.T., Broome J. Ultrasound in the quantification of female pelvic organ prolapse. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001; 18 (5): 511-514.
16. Dupont M.C., Albo M.E., Raz S. Diagnosis of urinary stress incontinence. *Urol. Clin. N. Amer.*, 1996; 23: 407.
17. Henry M.M., Parks A.G., Swash M. The pelvic floor musculature in descending perineum syndrome. – *Br. J. Surg.*, 1982; 69: 470-472.
18. Hol M., Bolhuis C.V., Vierhout M.E. Vaginal ultrasound studies of bladder neck mobility. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 1995; 102 (1): 47-53.
19. Jackson S., Avery N., Tarlton J., Eckford S., Abrams P., Bailey A. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet*, 1996; 347: 1658-61.
20. Liapis A.H., Kalovidoyris A., Logis C.D., Hassiakos D.K., Zourlas P.A. Transvaginal sonography in postoperative evaluation of colpo-suspension. *J. Gynecol. Surg.*, 1993; 9 (3): 155-159.
21. Marinkovic S.P., Stanton S.L. Incontinence and voiding difficulties associated with prolapse. *J. Urol.*, 2004; 171 (3): 1021-1028.
22. Merz E., Bader W. Sonographic diagnosis of stress urinary incontinence in females. *Ultraschall Med.*, 2004; 25 (3): 179-180.
23. Mouritsen L., Strandberg C. Vaginal ultrasonography versus colpo-cysto-urethrography in the evaluation of female urinary incontinence. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1994; 73 (4): 338-342.
24. Oberwalder M., Connor J., Wexner S.D. Meta-analysis to determine the incidence of obstetric anal sphincter damage. *Br. J. Surg.*, 2003; 90 (11): 1333-1337.

25. Parks A.G., Porter N.H., Hardcastle J. The syndrome of descending perineum. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1966; 59: 477-482.
26. Rodriguez L.V., Raz S. Diagnostic imaging of pelvic floor. Curr. Opin. Urol., 2001; 11 (4): 423-428.
27. Salzano A., De Rosa A., Amodio F., Vallone G., Pinto A., Carbone M., Gesue G., De Angelis P. Integrated study of fecal incontinence with defecography, anal ultrasonography, perineography, and manometry. Radiol. Med. (Torino), 1998; 96 (6): 574-578.
28. Sarnelly G., Trovato C., Imarisio M., Tarelli D., Braconi A. Ultrasound assessment of the female perineum: technique, methods, indications and ultrasound anatomy. Radiol. Med. (Torino), 2003; 106 (4): 357-369.
29. Simanowski J.H. Perineal ultrasonography of anal and low rectal illness – meaningful instrument in the nclinical everyday life. Ultraschall Med., 2004; 25 (2): 108-110.
30. Woods R., Voyvodic F., Schloithe A.C., Sage M.R., Wattoo D.A. Anal sphincter tears in patients with rectal prolapse and fecal incontinence. Colorectal. Dis., 2003; 5 (6): 544-548.

УДК 577.164.2

ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОБАЛЬТА АСКОРБИНАТА И ЕГО ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Л. А. Козубова

Кафедра медико-биологических основ физической культуры, БелГУ

Общеизвестно, что аскорбиновая кислота – это уникальный компонент окислительно – восстановительных процессов в организме, активно участвует в обмене веществ и обладает терапевтическими свойствами. Она необходима организму для преодоления стрессов и инфекционных заболеваний, снижает токсическое действие тяжелых и радиоактивных элементов, оказывает биопротекторное влияние на резистентность организма (10,12). Исследованиями последних лет установлено, что в качестве органического лиганда для создания комплексных металлоорганических соединений большой интерес представляет аскорбиновая кислота. В последнее время в мировой практике ведущих фирм и авторитетных научных центров обозначилась тенденция вкладывать средства не в производство аскорбиновой кислоты, а в разработку методов получения ее биологически активных производных. Эти препараты несут в себе эффект действия как аскорбиновой кислоты, так и ее партнера в новом хелатном соединении. При этом эффект действия обоих партнеров возрастает (6, 11). В этой связи актуальным является разработка новых минерально-витаминных комплексов на основе аскорбиновой кислоты и микроэлементов.

Низкая эффективность неорганических солей микроэлементов может быть связана с недостаточной биологической доступностью содержащегося в них катиона. Обычно она не превышает 20-30%, а включение в диету животных или человека хелатных соединений микроэлементов их содержание в тканевых депо увеличивается до 30-50% (3).

В этой связи ученые БелГУ и БГСХА совместно с сотрудниками АО «Белвитамины» разработали технологию производства получения новых перспективных форм аскорбиновой кислоты – это натрия, калия, цинка, железа, марганца и кобальта аскорбинатов. Перечисленные препараты могут выпускаться в жидком и кристаллическом виде, а также нанесенными на зерновые отруби и минеральные сорбенты (11,12).

В настоящем сообщении представлены результаты исследования кобальта аскорбината, его токсикологических свойств и действия на организм птицы.

Прежде всего следует отметить, что изучение биологического действия кобальта в последние годы стало предметом многочисленных исследований в нашей стране и за рубежом. Такое внимание к металлу и его соединениям вызвано все расширяющейся сферой его применения в народном хозяйстве и фармацевтической промышленности, а также выявленным характером действия кобальта на организм контактирующего с ним человека (1). Кобальт активизирует синтез нуклеиновых кислот, ускоряет действие

многих ферментов: например, рибонуклеазы, участвующей в синтезе белков; аргиназы, образующей мочевины; фосфотаз, отщепляющей фосфорную кислоту; окислительно-восстановительных ферментов. Он участвует в биохимических превращениях углеводов и жиров. А для гемопоэза кобальт необходим в ионной форме (10).

Факт стимулирующего влияния кобальта на систему кроветворения можно считать убедительно доказанным. В частности показано увеличение количества тромбоцитов, псевдоэозинофилов в крови кур, получавших в рационе кобальт. Также определили, что кобальт оказывает влияние на выработку антител в организме крыс, при этом отмечалось увеличение количества гамма-глобулинов, концентрации глутатиона крови и числа эритроцитов (2). А сочетанное введение в организм кур витамина С и кобальта хлорида увеличивает устойчивость кур против туберкулеза (7).

Применение соединений кобальта в качестве подкормок даже там, где имеется его скрытый недостаток оказывают положительное влияние на организм птиц, что выражается в повышении устойчивости к различным заболеваниям и увеличении живой массы (2).

Но главным образом, биологическое действие кобальта обусловлено его присутствием в молекуле цианокобаломина – витамин В₁₂. Он широко распространен в современной фармацевтической промышленности, входит в состав биологически активных добавок, комплексных витаминных препаратов, глазных капель.

Учитывая вышеизложенное, целью работы являлось выявить химическую природу кобальта аскорбината, класс токсичности, а также изучить в сравнительном аспекте эффективность использования доз кобальта аскорбината и кобальта хлорида на физиолого-биохимический статус животных.

Для этого, прежде всего, была определена структура кобальта аскорбината методом элементного, рентгеноструктурного анализа и ИК- спектроскопии в твердом состоянии. При этом установили, что кобальта аскорбинат имеет хелатную связь. Приоритет этого препарата подтвержден патентом РФ (8), а разработанные технические условия на производство и наставление по применению в животноводстве утверждены Департаментом Ветеринарии МСХ РСФСР (9).

По результатам испытаний на лабораторных животных препарат относится к практически нетоксичным веществам (5класс токсичности по классификации Сидорова К.К.). Он не обладает местнораздражающим действием, не оказывает отрицательного влияния на поведение, рост и развитие животных, на функции центральной нервной системы. Подробное описание токсикологических исследований препарата дано в рукописи диссертации и последнем номере журнала « Научные ведомости» (4,5).

Эспериментально доказано, что биодоступность компонентов кобальта аскорбината выше, чем кобальта хлорида и свободной аскорбиновой кислоты: по концентрации кобальта крови – на 17,2 – 42,1, в печени на 31,5-77,4%; по аскорбиновой кислоте в сыворотке крови – на 6,4 – 20,5, в печени – на 40,5 – 74,2% (табл. 1).

Таблица 1

Содержание кобальта в крови и печени цыплят, мкг%

группа	Кровь	Печень
I – негативный контроль	1,62 ± 0,29	6,60 ± 0,19
II – позитивный контроль	3,61 ± 0,24	13,9 ± 0,28
III – опытная	4,23 ± 0,31	19,7 ± 0,21***
IV – опытная	4,84 ± 0,29**	22,6 ± 0,27***
V – опытная	5,13 ± 0,34**	36,7 ± 0,24***

Содержание витамина С в выворотке крови и печени цыплят-бройлеров, мкг%

группа	Кровь	Печень
I – негативный контроль	1,94 ± 0,11	16,3 ± 0,44
II – позитивный контроль	2,03 ± 0,15	17,9 ± 0,52
III – опытная	2,16 ± 0,09	22,9 ± 0,39***
IV – опытная	2,29 ± 0,17	28,4 ± 0,46***
V – опытная	2,08 ± 0,10	23,1 ± 0,37***

Содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови и печени цыплят-бройлеров 56-сут. Возраста, мкг/л

группа	Кровь	Печень
I – негативный контроль	0,865 ± 0,321	928,66 ± 45,40
II – позитивный контроль	1,415 ± 0,0290	1112,50 ± 39,70
III – опытная	1,581 ± 0,363**	1296,66 ± 54,26*
IV – опытная	1,701 ± 0,0409***	1467,60 ± 60,56 ***
V – опытная	1,733 ± 0,336***	1501,67 ± 66,50***

Таблица 3

Количество эритроцитов и гемоглобина в крови цыплят

Группа	Препарат кобальта	Эритроциты, млн/мкл		Гемоглобин, г/л	
		28 сут.	56 сут.	28 сут.	56 сут.
I – негативный контроль	Без добавок кобальта	1,71 ± 0,03	2,18 ± 0,05	72,4 ± 1,11	77,40 ± 5,20
II – позитивный контроль	CoCl ₂ по нормам ВНИТИП	1,80 ± 0,02	2,33 ± 0,03	76,5 ± 1,01	79,30 ± 3,65
III – опытная	аскоб – 200 г/т корма	1,86 ± 0,01	2,45 ± 0,09	82,7 ± 1,52**	86,70 ± 5,37
IV – опытная	аскоб – 600 г/т корма	1,89 ± 0,03*	2,40 ± 0,07	86,7 ± 0,95***	91,70 ± 3,83
V – опытная	аскоб – 1000 г/т корма	1,91 ± 0,02**	2,41 ± 0,02	82,8 ± 1,68	86,40 ± 4,00

Замена кобальта хлорида кобальта аскорбинатом в премиксе для цыплят способствовало синтезу витамина В₁₂ в организме. Его содержание в сыворотке крови повышалось на 11,7 – 22,5, в печени на – 16,6- 34,9%. Запасы витамина А в печени животных опытных групп увеличивались на 13,1 – 21,0% (табл.2) .

Кобальта аскорбинат активизировал гемопоэз . Содержание числа эритроцитов в крови было выше, чем при использовании в составе премикса неорганических соединений кобальта, на 3,4 – 10,0, гемоглобина на 8,5 – 15%.

Таким образом, к числу приоритетных проблем в области животноводства и ветеринарии, современной фармацевтической промышленности и медицины следует отнести дальнейшие испытания нового хелатного соединения кобальта аскорбината, который будет способствовать повышению неспецифической резистентности организма к действию неблагоприятных факторов окружающей и производственной среды.

Литература

1. Алтымышев А. А. Фармакологические свойства некоторых кобальт содержащих препаратов, применяющихся в медицине и сельском хозяйстве. – Фрунзе: «Илим», 1989. – 45 с.
2. Болотников И. А., Конопатов Ю. В. Физиолого – биохимические основы иммунитета сельскохозяйственной птицы. – Л.: Наука, 1993.
3. Дорожкин В. Н. Фармакологические и токсикологические свойства биокоординационных соединений: Автореф. дис. докт. биол. наук. – Воронеж, 1998. – 45 с.
4. Козубова Л. А. Фармако – токсикологическая оценка металлоорганического производного аскорбиновой кислоты // Университетский вестник медицинского факультета – 2004. – №18. – С. 45 – 50.
5. Козубова Л.А. Физиолого-биохимическое обоснование препарата аскоб в рационах цыплят-бройлеров. – Дис. канд. биол. наук.- Дубровицы, 1998.- С.47-55.
6. Мелентьева Т. А., Табер А. М. Аскорбиновая кислота и ее производные – лекарственные препараты. Химико – фармацевтическое производство. Обзорная информация, вып. 2, М.: 1991 – 45с.
7. Павлов В. П. Влияние витамина С и хлористого кобальта на устойчивость кур против туберкулеза // Ветеринария. – 1971. – №4. – С.67-68.
8. Патент РФ 2099965, МПК А23 К1/16. Способ кормления с/х животных и птицы. Пономарев А. Ф., Мерзленко О. В., Занкевич А, Ю., Бойко И, А., Козубова Л. А., Шапошников А.А. (RU) . – №96107594/13; Заяв. 16.04.1996. Оpubл. 27.12.1997. Бюл. №36.
9. Приказ Департамента Ветеринарии. МСХП РФ №31 от 23.10.1998.
10. Страйер л. Биохимия: Мир, 1984. – С.213.
11. Табер А. М. Стратегия аскорбинового бума // Химия и жизнь, 1989. – №4. – С. 47-50.

12. Шапошников А. А. Использование металлоорганических производных аскорбиновой кислоты в животноводстве. Тезисы докладов 1-й международной научно-производственной конференции «Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения». – Белгород, 1997.- С.216-217. Изд. Белгородской ГСА.

13. Шапошников А. А. и др. Использование сорбентов в животноводстве и ветеринарии. Белгород, 2003.- С.4-7.

ВОЗМОЖНОСТИ ДИНАМИЧЕСКАЯ МР-ПРОКТОГРАФИИ В ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА

А.В. Бабанин, Н.В. Олейник, В.Ф. Куликовский,
Белгородская областная клиническая больница,
кафедра клинических дисциплин БелГУ

Различные нарушения функции тазового дна являются актуальной проблемой для колопроктологии. Диагностика и лечение этих нарушений, которые часто проявляются неспецифичными симптомами, такими, как запоры или инконтиненция остается трудными задачами. Часть их можно решить с помощью проктографии с натуживанием или дефекографии, которая помогает визуализировать аноректальную область. Тем не менее, рентгенологический метод не позволяет детально обследовать тазовое дно и смежные с прямой кишкой органы. Хотя последние могут быть дополнительно контрастированы. Так возникла модификация прокто- и цистографии – проктоцистография. Метод является инвазивным и пациентка получает значительную лучевую нагрузку. Этим недостатком лишена магнитно-резонансная томография. Она позволяет визуализировать конфигурацию прямой кишки и аноректальной зоны, поверхность слизистой оболочки, мышцы тазового дна, а также другие органы малого таза мочевого пузырь, уретру, матку, влагалище и их взаиморасположение. Единственным недостатком МРТ большинство авторов считает невозможность проведения исследования стоя или сидя, что крайне важно при обследовании тазового дна. Однако о функции последнего можно судить как по степени опущения указанных зон при натуживании, так и по их подъему при максимальном произвольном сокращении мышц тазового дна, что нивелирует указанный недостаток.

Целью нашего исследования явилось сравнение данных проктографии с натуживанием в положении стоя и динамической МР-томографии.

Материалы и методы. МР-исследования проводились на аппарате «СИГНА СЕЛЕКТ» фирмы «Дженерал Электрик» (США) со сверхпроводящим магнитом напряженностью магнитного поля 1 Тл с использованием фазированной катушки DUALFLEX. Больные обследовались без какой-либо предварительной подготовки, лежа на спине. После очистительной клизмы для лучшей визуализации слизистой прямой кишки ее заполняли специальным контрастом: 300 г протертой картофельной массы с добавлением в нее 1,5 мл парамагнитного контрастного препарата Magnevist (Schering, Berlin, Germany). Исследования проводились по стандартным программам и с использованием импульсных последовательностей Spin Echo (SE) и Fast Spin Echo (FSE). Томограммы делались каждые 2 сек в покое и при максимальном натуживании в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях в положении лежа на спине с согнутыми в тазобедренных и коленных суставах ногами.. Исследования проводились в сравнительном аспекте с данными проктографии в покое и с натуживанием в положении стоя на рентгеновской установке Diagnost 76 фирмы Phillips. В группу исследования вошли 20 здоровых нерожавших женщин, которым МРТ производилась после проктографии с натуживанием. При обоих методах исследования интерпретация данных производилась относительно лонно-копчиковой линии, которая проводилась от нижнего края симфиза до последнего копчикового сустава. Аноректальный угол определялся как угол между осью анального канала и задним контуром прямой кишки.

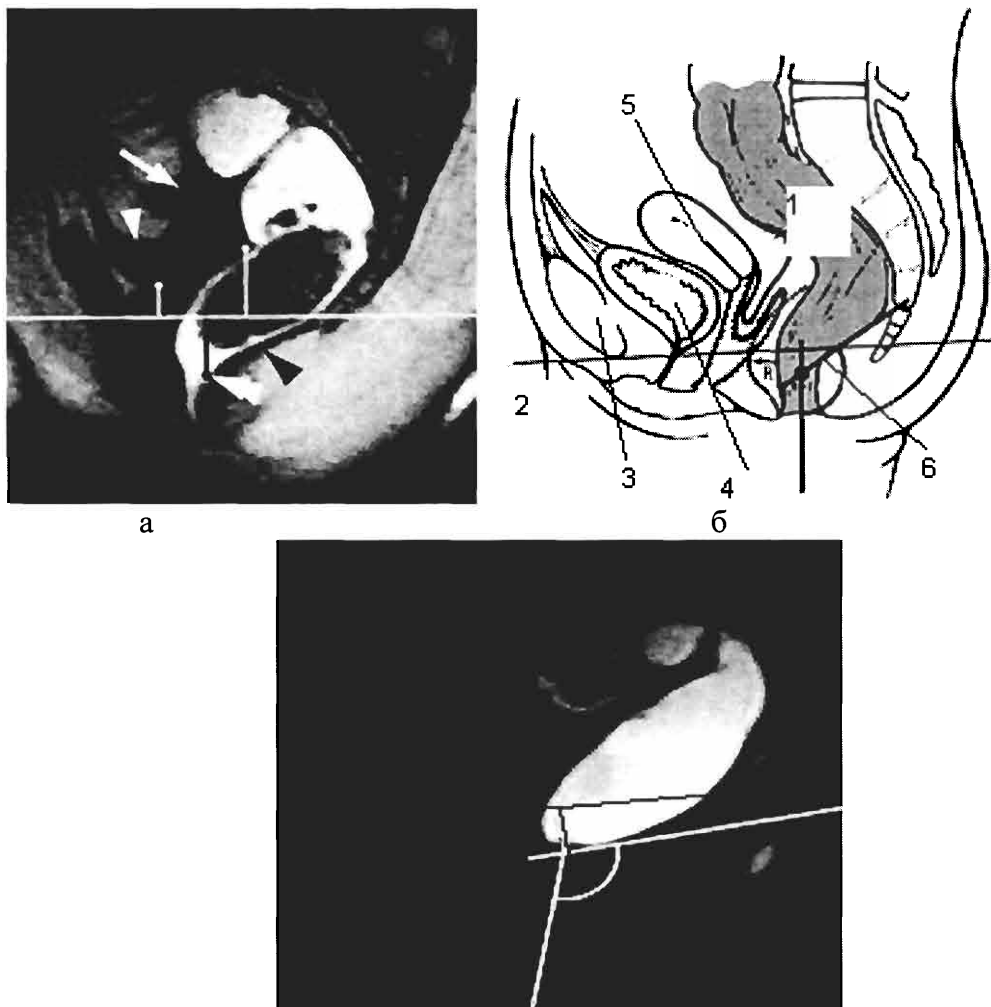
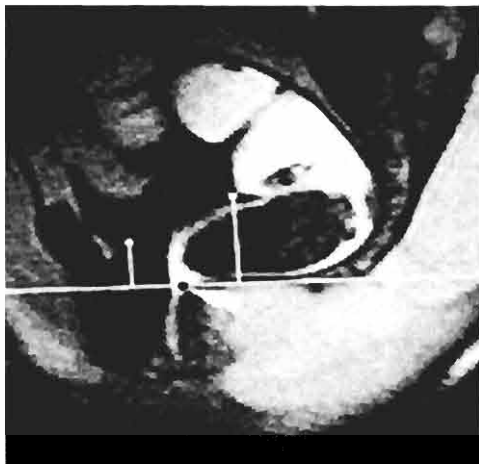
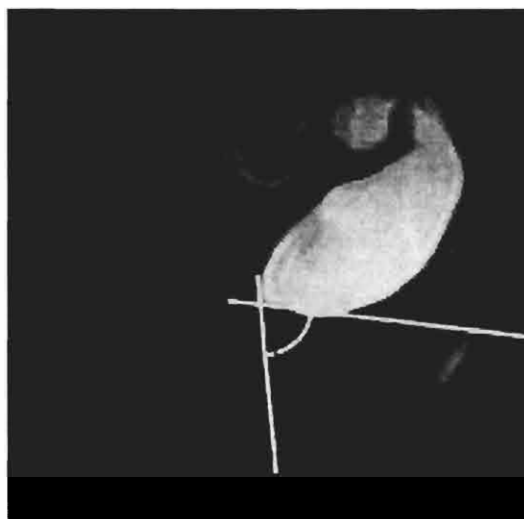


Рис. 1. а – МР-проктограмма в покое в норме, сагиттальная проекция; б – ее схема, где 1 – прямая кишка, 2 – лонно-копчиковая линия, 3 – лоно, 4 – мочевой пузырь, 5 – матка, 6 – ано-ректальный угол; в – Ре-проктография. На МР-томограмме черной стрелкой показан контраст, заполнивший прямую кишку, белой стрелкой – мочевой пузырь, белой двойной стрелкой – матка, двойной белой стрелкой – аноректальная зона, белой линией – лонно-копчиковая линия, а также расстояния от последней до уретропузырного сегмента, маточношеечного перехода, аноректальной зоны.

На рис. 1(а) представлена сагиттальная МР-томограмма здоровой нерожавшей женщины в покое, а на рис. 1(б) – ее схема. При этом расстояние от лонно-копчиковой линии до уретро-пузырного сегмента составило 20 мм ($18 \pm 3,2$ мм), до маточно-шеечного перехода – 28 мм ($27 \pm 2,01$ мм), до ано-ректальной зоны – 28 мм ($-10 \pm 2,3$ мм) (лонно-копчиковая линия принята за нулевой уровень). Ано-ректальный угол составил $105 \pm 4,7^\circ$. При натуживании эти расстояния составили 12 мм ($10,2 \pm 1,9$ мм), 8 мм ($10 \pm 3,1$ мм) и -40 мм ($-35,1 \pm 2,6$ мм) соответственно, ано-ректальный угол -121° ($110 \pm 1,9^\circ$), что подтверждало отсутствие тазового проляпса у данной больной. При произвольном сокращении мышц тазового дна (рис. 2) отмечалось увеличение этих показателей (расстояние от лонно-копчиковой линии до пузырьно уретрального сегмента составило 27 мм ($25 \pm 2,1$ мм), до маточно-шеечного перехода 36 мм ($33 \pm 2,9$ мм), до аноректальной зоны $0 \pm 2,5$ мм), т.е. подъем тазового дна, что свидетельствует о нормальной функции мышц. Аноректальный угол при этом становится более острым и составляет 80° ($85 \pm 3,5^\circ$). В скобках приведены средние данные ($n=20$). Полученные результаты также полностью коррелируют с данными проктографии с натуживанием при их сравнении.



а



б

Рис. 2. а – МР-проктограмма при максимальном произвольном сокращении мышц тазового дна; Re-проктограмма при максимальном произвольном сокращении мышц.

Таким образом, компенсацию функции тазового дна можно оценивать не только по степени его опущения при максимальном натуживании, но и по степени его подъема при максимальном произвольном сокращении мышц. Все компоненты тазового дна и соотношения в расположении тазовых органов лучше визуализируются при МР-исследовании, по сравнению с рентгенологическим. Однако при натуживании между этими двумя исследованиями имеется разница в показателях расстояний от лонно-копчиковой линии до основных точек отсчета из-за разного положения пациента при обследовании. При максимальном произвольном сокращении мышц результаты практически идентичны. Это делает возможным не только использовать МР-проктографию как метод выбора при патологии тазового дна, но, учитывая другие ее особенности, но и закрепить за ней приоритетную роль.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ЛОКУСОВ DYS390 И YS393 Y- ХРОМОСОМЫ ДЛЯ ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Л.А. Цапкова, Е.В. Балановская, М.И. Чурнос
Белгородский государственный университет,
ГУ Медико-генетический научный центр РАМН

Проблема происхождения и этногенеза славян представляет живой интерес для многих поколений исследователей в различных отраслях знаний. Несмотря на то, что на сегодняшний день накоплен обширный этнический, лингвистический и археологический материал, до сих пор нет единого мнения как о этногенезе системы славянства в целом, так и относительно этногенеза русских и украинцев [7].

Современное описание молекулярной филогении Y-хромосомы (последовательности происхождения гаплотипов) основано на типировании аллельного состояния стандартного набора SNP- и STR-локусов.

Изучение коротких tandemных повторов (STR) Y-хромосомы вызывает большой интерес у исследователей в связи с высокой вариабельностью и полиморфизмом [5]. Уникальные свойства Y-хромосомы, такие как передача только по отцовской линии и отсутствие рекомбинации в негомологичной X-хромосоме части Y-хромосомы, позволяют проследивать отцовские линии по гаплотипам, композиция которых представляет собой уникальную «запись» мутационных событий в предыдущих поколениях. По при-

чине гаплоидности Y-хромосома в большей своей части не рекомбинируется в ходе мейоза и передается как целое от отца к сыну. Поэтому каждый конкретный набор локусов, составляющих нерекombинируемую часть Y-хромосомы, рассматривается как единый гаплотип. Y-хромосома в большей степени подвержена влиянию дрейфа генов, так как эффективный размер популяции по Y-хромосоме равняется 1/4 от аналогичной величины по аутосомам [3]. Благодаря вышеперечисленным характеристикам, исторические изменения в ДНК Y-хромосомы, легче прослеживаются чем в ДНК аутосом.

За последние годы было проведено изучение ряда популяций человека с использованием полиморфизма STR-локусов Y-хромосомы. Наиболее часто эти локусы используют для сравнительного анализа «близкородственных» популяций. Использование Y-STR-локусов доказывает высокую степень генетической гетерогенности между некоторыми близкими популяциями, которую нельзя было обнаружить ранее, применяя классические белковые и аутосомные ДНК маркеры [3, 5].

Следует отметить, что до настоящего времени полиморфизм Y-хромосомы в популяциях России остается мало изученным. Коренное население Белгородской области в своем большинстве представлено славянской группой народов. На долю русских приходится 93% населения, на долю украинцев – 5%, белорусов – 0,4%, татары, армяне, цыгане, немцы, молдаване, евреи, узбеки и др. составляют 1,6% населения [2].

Целью работы явилось изучение популяционной структуры русских и украинцев Белгородской области с использованием двух STR полиморфизмов Y хромосомы (DYS390 и DYS393).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из цельной крови методом фенол-хлороформной экстракции, 83 коренных русских жителей Красненского района, 107 коренных русских жителей Прохоровского района, 138 коренных русских жителей Яковлевского района, 17 коренных украинских жителей Грайворонского и 20 коренных украинских жителей Красногвардейского района Белгородской области. Общий объем выборки составил 365 человек. Образцы крови для выборки были взяты у неродственных лиц, рожденных на данной территории, родители которых относятся соответственно к русскому или украинскому этносам. Кроме того, учитывались места рождения всех бабушек и дедушек индивидуума. Это позволит учесть в выборке только наиболее устойчивые миграции, генетический след которых сохранился в популяции по прошествии двух поколений и исключить влияние случайных миграций. Нами был проведен анализ аллельного полиморфизма микросателлитных локусов DYS390, DYS393. Амплификацию ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров:

DYS390: F: 5'-TATATTTTACACATTTTTGGGCC-3'

R: 5'-TGACAGTAAAATGAACACATTGC-3'

DYS393: F: 5'-GTGGTCTTCTACTTGTGTCAATAC-3'

R: 5'-AACTCAAGTCCAAAAAATGAGG-3'

Амплификацию проводили в 12,5 мкл реакционной смеси следующего состава: 1,25 мкл буфера, 0,2 мкл dNTP, по 0,4 мкл каждого праймера, 1 ед. Таd-полимеразы, 1 мкл исследуемой ДНК.

ПЦР локуса DYS393 проводили в следующем режиме: денатурация 95°C-11 мин., затем 32 цикла: 95°C – 30 с, 59°C – 1 мин, 42°C – 20 с; и 72°C – 10 мин. Режим для локуса DYS390 был следующим: денатурация 94°C – 3 мин, 32 цикла: 94°C-30с, 55°C-30с, 72°C-40с.

Продукты амплификации разделяли в 8% поликриламидном геле, результаты анализировали в проходящем ультрафиолетовом свете, предварительно окрасив гель бромистым этидием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены частоты локусов DYS390, DYS393. Наиболее частыми аллелями в выборках русских и украинцев оказались DYS393*13 и DYS390*25. Второе ранговое место по распространению заняли аллели DYS393*14 и DYS390*24. В Прохоровском районе Белгородской области нами был обнаружен редкий аллель 11, он встречался с частотой 0,94%, в Красненском районе Белгородской области встречался редкий аллель 15, его частота составила 1,23%.

Таблица 1

Частоты аллелей локусов DYS390 и DYS393 в популяциях русских и украинцев Белгородской области

Локус	Аллель	Русские			Русские в целом Украинцы
		Яковлевский р-он	Прохоровский р-он	Красненский р-он	
DYS393	11	0,000	0,009	0,000	0,003 0,000
	12	0,079	0,037	0,012	0,049 0,068
	13	0,797	0,841	0,853	0,826 0,844
	14	0,123	0,113	0,123	0,109 0,086
	15	0,000	0,000	0,012	0,003 0,000
DYS390	22	0,021	0,009	0,012	0,018 0,027
	23	0,181	0,132	0,160	0,158 0,054
	24	0,231	0,235	0,246	0,235 0,3784
	25	0,528	0,584	0,567	0,555 0,514
	26	0,036	0,037	0,024	0,034 0,027

В таблице №2 приведены гаплотипы, сформированные на основе распределения аллелей локусов DYS390 и DYS393. Среди 365 обследованных выявлено 14 гаплотипов. Наиболее частым в общей выборке оказался гаплотип №1, который встречался с частотой 51,23%. Вторым по распространенности был гаплотип №2 (21,37%), причем в украинских популяциях его удельный вес оказался значительно выше (35,14%) чем среди русского населения (19,81%).

Таблица 2

Частота встречаемости (%) гаплотипов в популяциях русских и украинцев Белгородской области

Гаплотип			Частота встречаемости в популяциях, %					
№ га- пло типа	I	II	русские				украин- цы	итого
			Красненский р-он	Прохоровский р-он	Яковлевс- кий р-он	в целом		
1	13	25	53,01	51,40	49,27	50,91	45,94	51,23
2	13	24	21,68	22,43	16,66	19,81	35,14	21,37
3	14	23	8,43	7,47	7,25	7,62	0,00	6,85
4	13	23	7,23	5,61	7,25	6,78	5,41	6,57
5	13	26	2,41	3,74	3,62	3,35	2,70	3,28
6	14	25	2,41	1,87	2,17	2,13	5,41	2,46
7	14	24	1,20	0,93	4,35	2,44	2,70	2,46
8	12	24	1,20	0,00	3,62	1,83	0,00	1,64
9	12	25	0,00	3,74	1,45	1,83	0,00	1,64
10	13	22	1,20	0,93	2,17	1,52	0,00	1,37
11	12	23	0,00	0,00	2,17	0,91	0,00	0,82
12	14	22	0,00	0,93	0,00	0,30	2,70	0,55
13	15	23	1,20	0,00	0,00	0,30	0,00	0,27
14	11	23	0,00	0,93	0,00	0,30	0,00	0,27

Примечание: I-локус DYS393, II-локус DYS390

Нами были построены медианные сети по выявленным гаплотипам, которые позволяют определить связи гаплотипов между собой (рис.1).

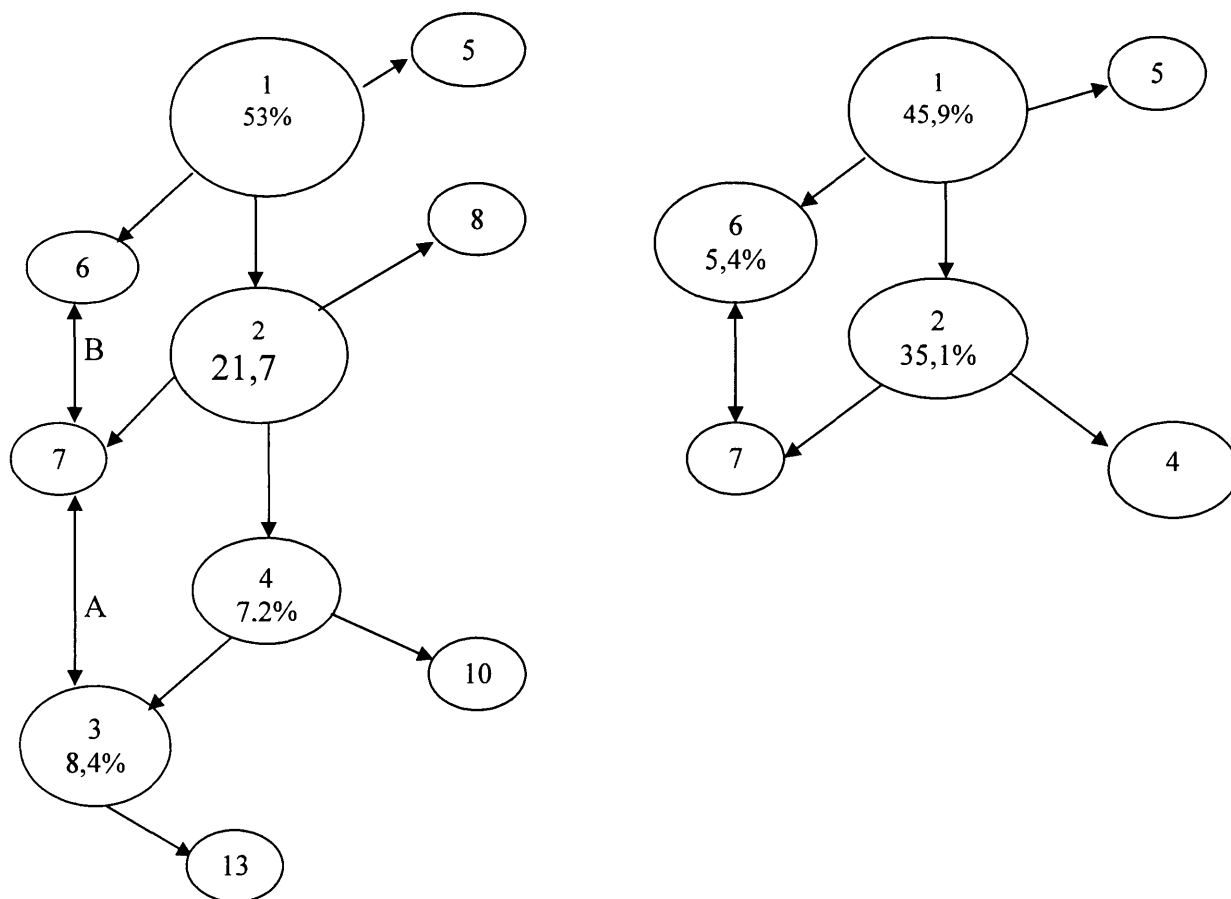


Рис.1. Медианные сети гаплотипов. А- популяция русских (Красненский р-он). В – популяция украинцев. Цифрами обозначены номера гаплотипов и частоты гаплотипов (%).

Как видим, прародительским гаплотипом в обеих популяциях оказался гаплотип №1. Формирование сети в районе гаплотипа №1 сходно в обеих популяциях. Русские популяции имеют более высокий уровень гаплотипического разнообразия, по сравнению с украинскими популяциями Белгородской области. У украинцев обнаружено 7 гаплотипов, что гораздо меньше, чем у русских.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов РГНФ и РФФИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Алтухов Генетические процессы в популяциях. – М.: Наука, 2003. – 370 с.
2. Кравченко С.А., Сломинская П.А. Л.А. Бец и др. Полиморфизм STR—локусов Y-хромосомы у восточных славян в трех популяциях из Белоруссии, России и Украины // Генетика, 2002.–т.38, №1.– С.97-104.
3. Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеомика и геногеография народов Восточной Европы.–М.: Наука, 2002.–261 с.
4. Харьков. В.Н., Степанов В.А., Боринская С.А. и др. Структура генофондов восточных украинцев по гаплогруппам Y-хромосомы // Генетика, 2004.– т.40, №3.– С.415-421.
5. Roewer L, Kayser M., Dieltjes P. et al. Analysis of molecular variance (AMOVA) of Y-chromosome-specific microsatellites in two closely related human population // Hum. Mol. Genet., 1996.–V5, №7.- P.1029-1033.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У РУССКИХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ

В. С. Ващилин, Е.В. Балановская, М.И. Чурносков

Белгородский государственный университет
ГУ Медико-генетический научный центр РАМН

Сравнительный анализ популяций и восстановление на этой основе истории их взаимоотношений, является предметом исследований генетиков и антропологов. Изучение генофонда населения Центральной России, его исторического формирования, имеет особую актуальность, так как аутосомный ДНК-полиморфизм русских популяций недостаточно изучен, а эти данные имеют важное значение при рассмотрении структуры генофонда населения Российской Федерации.

Одним из видов монолокусного полиморфизма ДНК является диаллельный инсерционно-делеционный полиморфизм. В качестве такого маркера можно использовать ген ангиотензин-превращающего фермента. Известно, что ангиотензин-превращающий фермент (АСЕ) занимает центральное место в регуляции гемодинамики и поддержании сосудистого тонуса и тем самым участвует в регуляции уровня артериального давления. Этот фермент превращает прогормон ангиотензин I в ангиотензин II (белок, обладающий сосудосуживающим действием и регулирующий рост гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов). АСЕ также способен инактивировать брадикинин [1].

Ген АСЕ расположен на хромосоме 17q23, состоит из 26 экзонов общей длиной 4,3 тпн и кодирует белок из 1306 аминокислотных остатков, включая сигнальный пептид из 29 аминокислот. В интроне 16 гена находится участок, полиморфизм которого обусловлен наличием или отсутствием (соответственно, инсерцией (от "insertion"-I) или делецией (от "deletion"-D)) участка длиной 287 пар нуклеотидов в так называемом Alu-повторе [1].

Целью настоящей работы было изучение инсерционно-делеционного полиморфизма гена АСЕ у 294 коренных русских жителей пяти популяций Центральной России: 1) Михайловский район Рязанской области – 61 человек, 2) Спасский район Рязанской области – 63 человека; 3) Петровский район Тамбовской области – 67 человек, 4) Барятинский район Калужской области – 58 человек и 5) Боровский район Калужской области – 45 человек. Материалом для исследования послужили образцы венозной крови, собранные в экспедиционном обследовании в 2004 году. Образцы крови для выборки были взяты у не родственных лиц, рожденных на данной территории, родители которых относятся к русскому этносу. Кроме того, учитывались места рождения всех бабушек и дедушек индивидуума. В результате формирования выборки по данному принципу происходит уменьшение случайной погрешности возникающей в результате миграционного потока прошлого века и учитывается только наиболее устойчивые миграции, генетический след которых сохранился в популяции по прошествии двух поколений. Именно такая выборка даст наиболее полное представление о распределении аллелей локуса АСЕ среди жителей Центрального региона.

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол хлороформной экстракции, описанному Mathew (1985 г). Анализ локуса АСЕ проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров [2]:

После денатурации (5 мин при 95°C) выполняли 33 цикла амплификации по схеме:

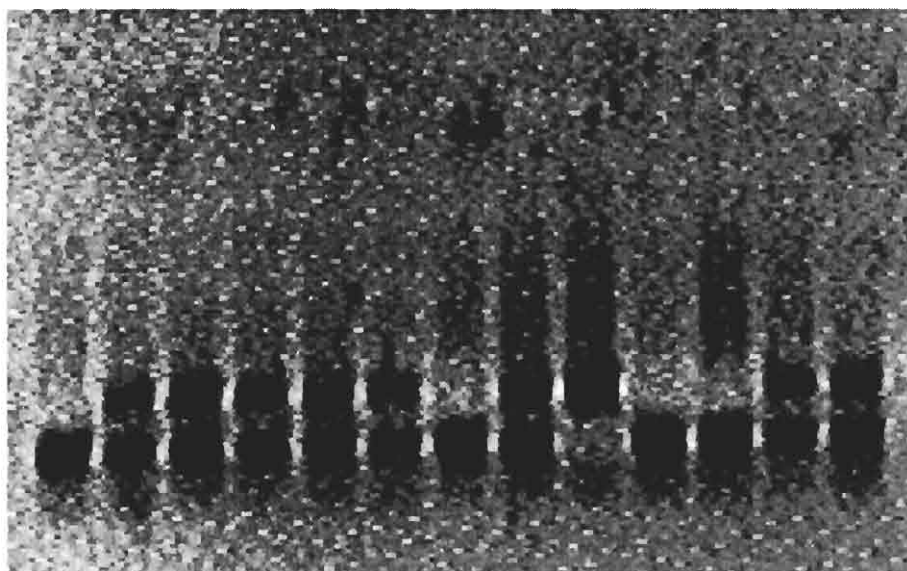
денатурация – 40 сек при 94°C;

отжиг праймеров – 40 сек при 57°C;

элонгация – 30 сек при 72°C.

Затем пробы выдерживали 6 мин при 72°C и охлаждали. Продукты амплификации анализировали в 2%-ном агарозном геле, окрашивали бромистым этидием и идентифицировали в УФ-свете. При анализе амплифицируемых фрагментов применяли следующие

щую номенклатуру аллелей гена ACE: аллель I (490 пн) – наличие (инсерция) Alu-повтора, аллель D (190 пн) – его отсутствие (делеция).



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

Электрофоретическое разделение продуктов амплификации локуса ACE гена ангиотензин-превращающего фермента. 1,7, 10, 11 – гомозигота 190/190 пн (D/D); 9 – гомозигота 490/490 пн (I/I); 2-6, 12, 13 – гетерозигота 490/190 пн (I/D).

Математическая обработка полученных результатов проводилась общепринятыми статистическими методами. Распределение генотипов, оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга и частоты аллелей локуса ACE в обследованных популяциях приведены в таблице.

Вариабельность аллельных частот рассматриваемого генетического маркера сопоставима с изменчивостью частот, наблюдаемой в ранее изученных европеоидных и азиатских популяциях [3]. Распределение в четырех исследованных популяциях соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. В популяции Брятинского района Калужской области наблюдалось отклонение от ожидаемого распределения Харди-Вайнберга. Отклонение распределения от ожидаемого может отражать особенности популяционно-генетических процессов в этом регионе.

Таблица

Распределение генотипов, оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга и частоты аллелей по исследуемым популяциям

Район Область	N	Генотипы			Частоты аллелей		χ^2
		II	ID	DD	I	D	
Михайловский Рязанская	61	4,92%	42,62%	52,46%	0,2623	0,7377	0,6271 p>0,05
Спасский Рязанская	63	28,58%	44,44%	26,98%	0,5079	0,4921	0,7746 p>0,05
Петровский Тамбовская	67	25,37%	40,30%	34,33%	0,4552	0,5448	2,3558 p>0,05
Брятинский Калужская	58	24,14%	29,31%	46,55%	0,3879	0,6121	8,4948 p<0,01
Боровский Калужская	45	22,23%	33,33%	44,44%	0,3889	0,6111	4,015 p<0,05

При оценке аллельного полиморфизма выявлено минимальное преобладание аллеля I у населения Спасского района Рязанской области. В остальных популяциях частота аллеля D преобладала. Максимальная частота аллеля D наблюдалась в популяции Ми-

хайловского района Рязанской области (0,7377), а минимальная в популяции Спасского района Рязанской области (0,4921).

Обращает на себя внимание сильное преобладание аллеля D и генотипа D/D в популяции коренного населения Михайловского района Рязанской области, частота аллеля D была равна 0,7377, а доля генотипа D/D – 52,76%. Однако частота аллеля D (0,4921) и доля генотипа D/D (26,98%) в популяции той же области Спасского района, оказались самыми низкими по сравнению со всеми исследованными популяциями.

Таким образом, сравнительный анализ характера полиморфизма гена ACE в популяциях русских Центральной России позволил установить популяционные особенности распределения основных показателей данной полиморфной системы в исследуемом регионе и выявить определенные тенденции изменения частот аллелей и генотипов гена ACE в зависимости от географического положения популяции.

Литература.

1. Foy C., McCormak L., Knouler W. et al. The angiotensin-1 converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism and ACE levels in Pima Indians //Med. Genet. 1996. V. 33. P. 336-337.
2. Cambien F. The angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level and myocardial infarction // Clin. Genet. 1994. V. 46. P. 94-101.
3. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П., Карпов Р.С. Анализ генных комплексов подверженности к коронарному атеросклерозу //Генетика. 2002. Т. 38. №3. С. 383-392.
4. Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы.-М.:Наука, 2002.-261с.
5. Марусин А.В., Пузырев В. П., Салюков В. Б., Брагина Е.Ю. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов трансферрина и ангиотензин-превращающего фермента с антиоксидантной активностью плазмы крови. //Генетика. 2003. Т. 39. №6. С. 840-846.

АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНОТИПОВ И ЧАСТОТ ГЕНОВ СЫВОРОТОЧНОЙ СИСТЕМЫ С'3 В РУССКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ

И.К. Аристова, М.И. Жерлицына, М. И. Чурносков, Е. В.Балановская

Белгородский государственный университет,
ГУ Медико-генетический научный центр РАМН

Анализ полиморфных признаков – это ключ к пониманию генетических процессов, происходящих в популяциях. Сравнительный анализ распределения субтипов полиморфных систем и воссоздание на этой основе истории формирования и взаимоотношений наций представляет непреходящий интерес. К настоящему времени накоплена обширная информация о распределении биохимических полиморфных маркеров среди народов Земного шара, однако изученность этого аспекта генетики в русских популяциях является явно недостаточной.

Генетически детерминированный полиморфизм системы третьего компонента комплемента был обнаружен одним из первых. Третий компонент комплемента занимает главенствующее функциональное положение во всем каскаде комплементарных компонентов комплемента. Локус системы С'3 локализован на 19-й хромосоме [7]. Он генетически связан с аллелями генных локусов системы Льюис, Лютеран, Аро-Е [5]. Три часто встречающихся фенотипа С'3 контролируются парой аутосомных кодоминантных аллелей (С'3*F и С'3*S). Также обнаружены несколько редких аллелей, обуславливающих появление множества редких генотипических комбинаций [4]. Рядом авторов отмечены достоверные корреляции частот основных аллелей С'3 с некоторыми заболеваниями (ревматоидным артритом, атеросклерозом, гепатитом и др.). Наблюдалось статистически значимое увеличение частоты аллеля С'3*F и соответственно уменьшение пропорции С'3*S у больных с хронической почечной недостаточностью [6]. Попу-

ляционные данные о распределении частот аллелей системы С'3 среди различных групп населения Земли достаточно обширны. Частота встречаемости аллелей системы С'3 характеризуются стабильностью, и концентрация наиболее распространенного аллеля С'3*F колеблется в пределах 0,8-0,9. Частота аллеля С'3*F в европейских популяциях варьирует в целом от 0,02 до 0,25 [3]. В нашей стране исследование полиморфизма маркера С'3 начались сравнительно недавно, в связи с чем опубликованы данные о распределении частот аллелей системы С'3 лишь в некоторых популяциях и этнических группах, проживающих на территории бывшего СССР. Средняя концентрация гена С'3*F для русских] составляет 0,105-0,158 и варьирует от 0,071 (Свердловская обл. г. Асбест) до 0,206 (Псковская обл.) [5], а размах изменчивости частот аллеля С'3*S укладывается в пределах, характерных для европеоидных популяций.

Целью настоящей работы явилось изучение распределения фенотипов и частот генов системы С'3 в русских популяциях Центральной России.

Материалы и методы

Материал для исследования был собран в ходе экспедиционных поездок в Михайловский и Спасский районы Рязанской области, Боровский и Брятинский районы Калужской области, Петровский район Тамбовской области и Болховский район Орловской области. В обследуемые группы включались лишь неродственные индивиды, предки которых в двух поколениях проживали в указанных районах. Общая выборка составила 457 человек. Образцы крови разделяли центрифугированием (3000 тыс.об/мин) на сывороточную и эритроцитарную массу и хранили при -20С°.

Анализ полиморфизма системы С'3 проводили с использованием вертикального электрофореза в полиакриламидном геле по методике, часто применяющейся для изучения общего белкового спектра сыворотки крови [1]. Для разделения использовали 7,5 %-ный, для концентрации-4%-ный гель. Образцы сыворотки разводили дистиллированной водой в соотношении 1:5 непосредственно перед анализом. Окрашивание проводили 0.1% раствором Кумасси R-250 в течение ночи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные при типировании субтипов сывороточной системы С'3, представлены в таблице. Анализ распределения фенотипов системы С'3 выявил незначительный размах изменчивости. Так, распространенность редкого фенотипа FF варьировала от 1.27% в Болховском районе Орловской области до 4.54% в Спасском районе Рязанской области. Средняя частота фенотипов по областям составила: SS-67.39%, FS-29.19%, FF-3.08%. Во всех анализируемых популяциях в распределение фенотипов наблюдалось соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Распределение частот аллелей системы С'3 по всем популяциям также весьма однородно. Следует отметить, что максимальная и минимальная частоты аллеля С'3*S фиксируются в пределах популяций Рязанской области и составляют соответственно в Спасском районе 0.838, в Михайловском-0.805. Концентрация аллеля С'3*F в среднем по популяциям составляет 0.177. В целом распределение частот аллелей С'3*S и С'3*F у жителей Центральной России укладывается в пределах вариаций, свойственных для русского народа. Распределение гетерозиготности по локусу С'3 во всех изученных популяциях характеризуется существенным сходством. Максимальная наблюдаемая гетерозиготность отмечена в Болховском районе Орловской области (0.354), а минимальная-в Боровском районе Калужской области (0.250). Средний уровень наблюдаемой гетерозиготности в изученных группах населения составил 0.292, варьируя от 0.250 до 0.354. Ожидаемая гетерозиготность по областям изменяется от 0.272 (Петровский район Тамбовской области) до 0.314 (Спасский район Рязанской области).

Распределение фенотипов и частот генов системы С'3

Область, район	Калужская		Рязанская		Тамбовская	Орловская
	Баярягинский	Боровский	Михайловский	Спасский		
N	72	68	77	87	74	79
N ₀ SS	50	47	54	57	51	50
FS	20	17	21	26	22	28
FF	2	4	2	4	1	1
N _c S	50	45.30	54.03	56.32	51.95	51.85
FS	20	20.4	20.94	27.36.	20.10	24.30.
FF	2	2.3	2.03	3.32	1.95	2.85
*S	0.833	0.816	0.838	0.805	0.837	0.810
*F	0.167	0.184	0.162	0.195	0.163	0.190
H ₀	0.278	0.250	0.273	0.297	0.297	0.354
H _e	0.278	0.300	0.272	0.314	0.272	0.308
D	+0.00	-0.167	+0.002	-0.05	+0.09	+0.15
t	0.00	0.75	0.01	0.25	0.38	0.71
χ^2	0.00	1.89	0.001	0.21	0.66	1.82

При проведении кластерного анализа выявлено (рис.), что на дендрограмме изучаемые районы формируют две группировки. Первая группировка включает Брятинский и Боровский районы Калужской области, к ним присоединяются в пределах группы Михайловский район Рязанской области и Петровский район Тамбовской области. Вторая группировка включает Болховский район Орловской области и Спасский район Рязанской области.

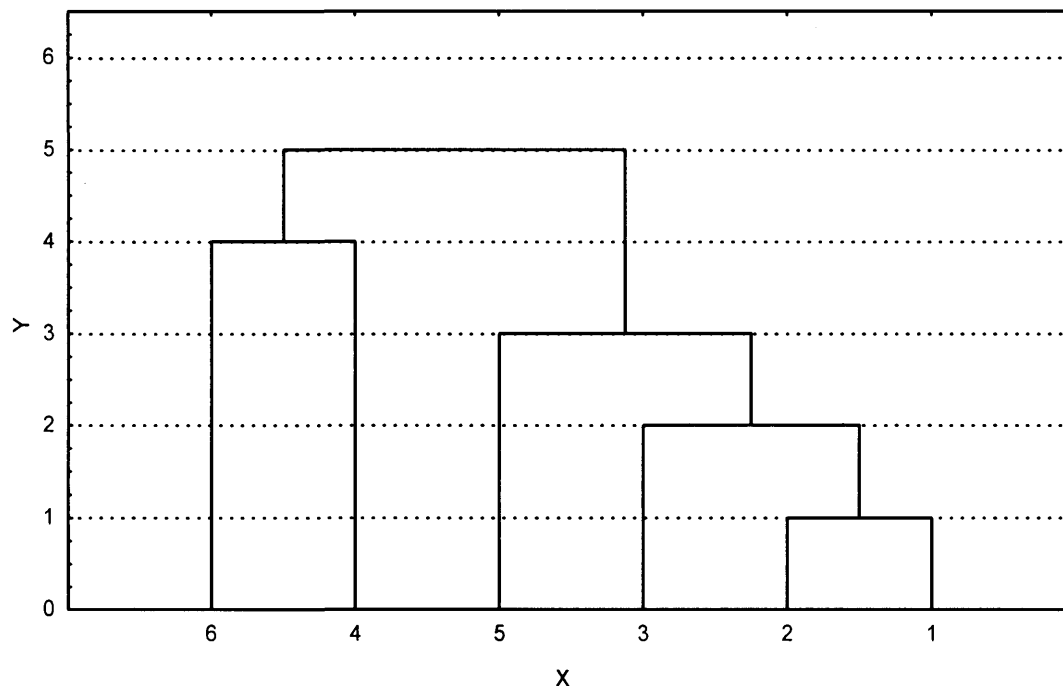


Рис. Дендрограмма генетических взаимоотношений популяций 6 районных популяций Центральной России (построена методом Уорда): 1-Брятинский район, 2-Боровский район, 3-Михайловский, 4-Спасский район, 5-Петровский район, 6- Болховский район.

Таким образом, можно заключить, что распределение частот фенотипов и аллелей системы С*3 у русского населения Центральной России, изменяясь в пределах вариаций характерных для русских, имеет свои определенные популяционные особенности.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов РГНФ и РФФИ

Литература

1. Батсуурь Ж., Петрищев В.Н., Раутиан Г.С., Шнейдер Ю.В. Определение генетического полиморфизма третьего компонента комплемента (С*3) методом вертикального электрофореза в полиакриламидном геле // Генетика. – 1985. – т.21, №4. – С.658-663.
2. Наследственные болезни в популяциях человека/ Под ред. Е.К. Гинтера. – М.: Медицина, – 2002. – 304 с.
3. Прокоп О., Гелер В. Группы крови человека. М.: Медицина, – 1991. – 380с.
4. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека. М: Медицина, – 1991. – 512с.
5. Спицын В.А., Куххойзер В., Макаров С.В., Бычковская Л.С., Пай Г.В., Балановский О.П., Афанасьева И.С. Русский генофонд. Частоты генетических маркеров // Генетика. – 2001. – т.37, №3. – С.386-401.
6. Arnaiz- Villena A. С*3 polymorphism, HLA, and chronic renal failure in Spaniard // Hum. Genet. – 1984. – Vol. 67. – P. 440.
7. McKusick V. A. The human genome through the eyes of a clinical geneticist // Cytogenet. Cell Genet. – 1982. – Vol. 32. – P. 7.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДВУХ VNTR-ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ СРЕДИ ПОПУЛЯЦИЙ ЮГА ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ

В.Ю. Песик¹, Н.А. Рудых¹, М.И. Чурносов¹, Е.В. Балановская²

Белгородский государственный университет¹
ГУ Медико-генетический научный центр РАМН²

В последние годы все большее число исследователей в области популяционной генетики отдают предпочтение молекулярно-генетическим маркерам. Это связано с тем, что информационное содержание ДНК значительно выше белкового, кроме того техника исследований маркеров ДНК сводится практически к одному методу – полимеразной цепной реакции. Но самым важным преимуществом маркеров ДНК является наличие неограниченного числа генетических маркеров с полиморфизмом разного типа и значимости.

За последние 15-20 лет получены молекулярно-генетические характеристики для многих популяций мира по различным ДНК маркерам ядерного генома человека [3,4,5]. В результате этих исследований показано, что гипервариабельные локусы ДНК являются более информативными полиморфными маркерами. В качестве гипервариабельных ДНК-маркеров можно использовать VNTR-полиморфный участок гена фенилаланингидроксилазы (VNTR-PAH) и минисателлит гена аполипопротеина В (ApoB).

Ген фенилаланингидроксилазы (ФАГ) расположен на 12 хромосоме в области q22-q24.1. Минисателлитный регион расположен между двумя постоянными HindIII сайтами на 3 т.п.о. ниже тринадцатого экзона гена ФАГ. Этот регион содержит непостоянное число тандемных повторов с длиной одной копии 30 п.н. [6].

Ген аполипопротеина В расположен в коротком плече хромосомы 2 в регионе 2p23-p24. Гипервариабельный участок расположен вблизи 3'-конца на расстоянии 100 п.н. от сигнала полиаденилирования. В состав этого вариабельного участка входят богатые аденином и тиминном 14 и 16 членные тандемные повторы [7].

Цель настоящей работы – провести молекулярно-генетический анализ вариабельности аллелей VNTR-полиморфных участков генов фенилаланингидроксилазы и аполипопротеина В среди коренного русского населения юга Центральной России.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 785 коренных русских жителей юга Центральной России. Из которых 433 человека из Яковлевского (140 человек), Прохоровского (146 человек) и Красненского районов (147 человек) Белгородской области, 108 человек из Пристенского (46 человек) и Черемисиновского районов (62 человека) Курской области, 127 человек из Ливенского района Орловской области и 117 человек из Репьевского района Воронежской области. ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [8]. Анализ локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров. Условия амплификации и электрофореза для полиморфных локусов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Условия амплификации и электрофореза для исследованных локусов

локус	Условия амплификации	Условия электрофореза
VNTR-PAH [6]	Начальная денатурация 4 мин при 95°C. 29 циклов: 45 сек при 95°C; 45 сек при 55°C; 1 мин при 72°C. Элонгация 10 мин при 72°C [6].	Разделяли в 7%-ном полиакриламидном геле в течение 5-ти часов при 250V.
ApoB [2]	Начальная денатурация 10 мин при 95°C. 31 цикл: 1 мин при 95°C; 1 мин при 60°C; 2 мин при 72°C. Элонгация 10 мин при 72°C [2].	Разделяли в 6%-ном полиакриламидном геле в течение 7-ми часов при 200V.

По окончании электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия (0,1мкг/мл) в течение 15 минут и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Размеры аллелей VNTR-PAH определяли относительно двух частей аллелей с длиной амплифицируемого фрагмента 380 п.н. и 530 п.н. (рис.1).

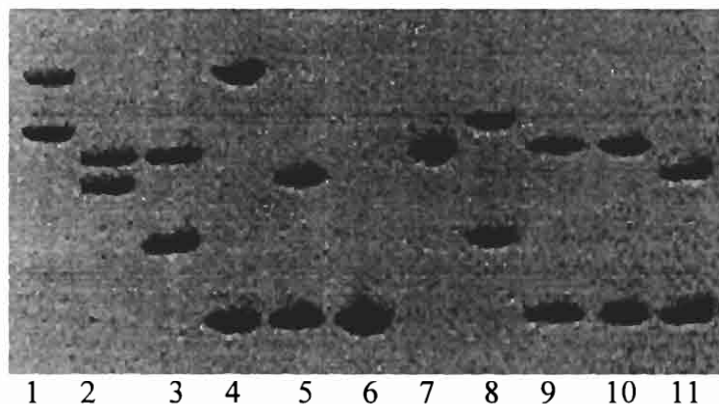


Рисунок 1. Электрофоретическое разделение продуктов амплификации локуса VNTR-PAH. 1-560/650; 2-500/530; 3-440/530; 4-380/650; 5, 11-380/500; 6-380/380; 7-530/530; 8-440/560; 9, 10-380/530.

Размеры аллелей VNTR-ApoB определяли путем одновременного электрофореза с маркером молекулярной массы DNA LadderMix1000 («Fermentas»), содержащий фрагменты длиной 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1030 п.н. и т.д. (рис. 2). При анализе использовалась номенклатура аллелей VNTR-ApoB по Ludwig [5,7].

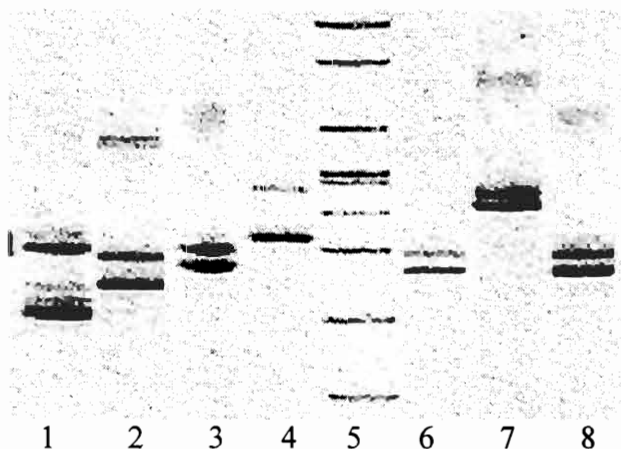


Рисунок 2. Электрофоретическое разделение продуктов амплификации VNTR-ApoB. 1 – 30/36; 2 – 32/35; 3 – 34/36; 4 – 38/38; 5 – маркер молекулярной массы; 6 – 34/36; 7 – 46/48; 8 – 34/36.

Математическая обработка полученных результатов проводилась общепринятыми статистическими методами.

В таблице 2 представлены результаты распределения частот VNTR аллелей гена FAG у русских жителей Центрального Черноземья.

Таблица 2

Распределение частот VNTR аллелей гена FAG у русских жителей Центрального Черноземья

Популяции	N	VNTR-аллели, п.н.							
		710	650	560	530	500	470	440	380
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Белгородская область									
Красненский р-он	147	0	0.04	0.13	0.34	0.14	0.01	0.01	0.33
Прохоровский р-он	146	0	0.03	0.08	0.36	0.17	0	0	0.36
Яковлевский р-он	140	0	0.03	0.12	0.39	0.1	0	0	0.35
Курская область									
Черемисиновский р	62	0	0.01	0.08	0.37	0.15	0	0.02	0.37

Пристенский р-он	46	0	0.1	0.07	0.34	0.11	0	0	0.38
Воронежская область									
Репьевский р-он	117	0.01	0.03	0.14	0.28	0.14	0	0	0.4
Орловская область									
Ливенский р-он	127	0	0.06	0.11	0.36	0.12	0.01	0	0.34

В целом во всех изученных популяциях было обнаружено 8 различных аллелей данного полиморфного участка, 7 из которых были описаны ранее для народов Волго-Уральского региона [1]. Выявленные ПЦР-фрагменты включали аллели размером 380, 440, 470, 500, 530, 560, 650 и 710 п.н., что соответствует 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12 и 14 копиям повтора. Аллель 710 п.н. ранее в доступной нам литературе не описан и был выявлен впервые у одного индивидуума из Репьевского района Воронежской области. Частота аллеля в данной популяции составила 0.01. Во всех изученных популяциях с наиболее высокой частотой определялись аллель 380 (от 0.33 у русских Красненского района Белгородской области до 0.4 у русских Репьевского района Воронежской области) и аллель 530 (от 0.28 у русских Репьевского района Воронежской области до 0.39 у русских Яковлевского района Белгородской области). Реже всего во всех исследованных популяциях выявлялся аллель 650, частота которого варьировала от 0.01 в популяции Черемисиновского района Курской области до 0.1 в Пристенском районе Курской области. Аллель 440 был выявлен среди русских Красненского района Белгородской области (0.01) и Черемисиновского района Курской области (0.02). Аллель 470 был обнаружен среди жителей Красненского района Белгородской области и Ливенского района Орловской области с частотой 0.01. Распределение во всех исследованных популяциях соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга.

Среди всех обследованных индивидов выявлено 23 аллельных варианта минисателлита AroV (от 660 до 1030 п.н.) с различной частотой встречаемости. С наибольшей частотой встречаются два аллельных варианта AroV34 и AroV36 (суммарно 60-80%), причем во всех исследованных популяциях самым частым оказался аллель AroV36 (от 0.32 в Пристенском районе Курской области до 0.42 в Яковлевском районе Белгородской области). Далее с частотой от 0.07 до 0.13 в каждой районной популяции встречаются чаще всего это аллели AroV30, AroV32, AroV38 и AroV40. Остальные аллели встречаются с частотой менее 0.05. Таким образом, распределение аллельных частот у исследованных русских популяций носит бимодальный характер (обнаруживаются 2 пика в области 34 и 36 аллеля), как и в популяциях Восточной Европы [3,4]. На рисунке 3 дано частотное распределение аллелей минисателлита AroV для исследованных популяций юга Центральной России.

Таким образом, результаты анализа полиморфизма гипервариабельных локусов AroV и VNTR-PAH свидетельствуют о высокой информативности данных локусов для популяционно-генетических исследований в силу их мультиаллельности и высокой гетерозиготности в популяциях.

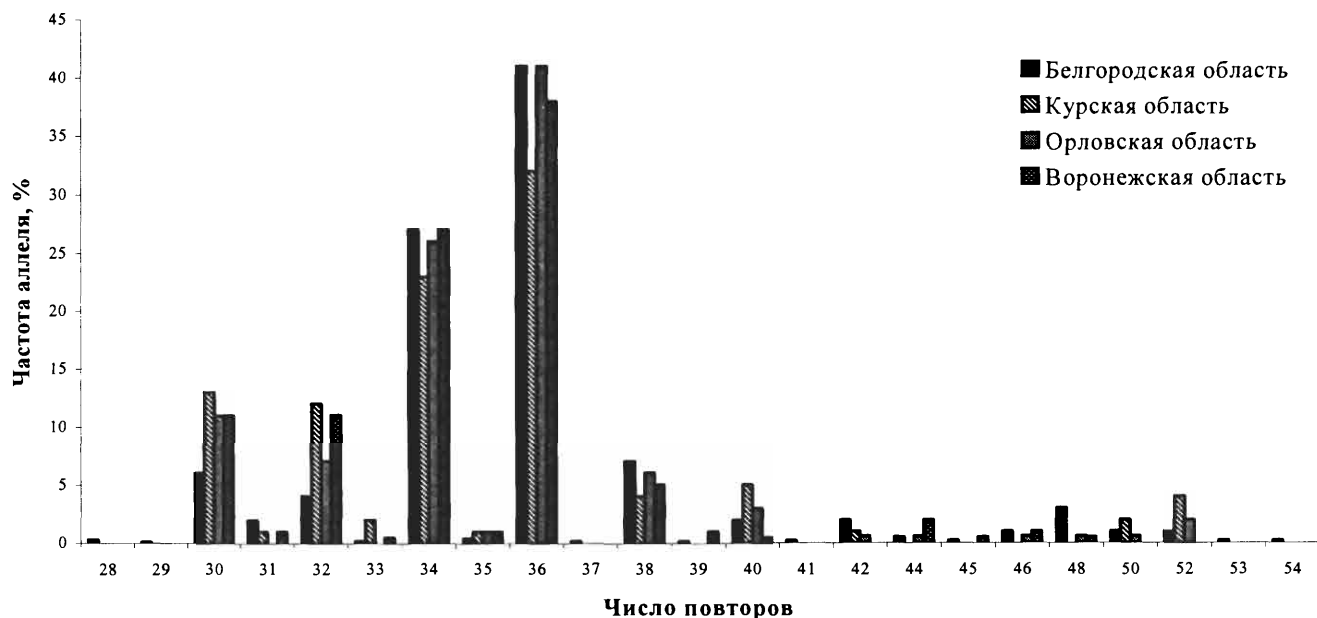


Рис. 3. Распределение аллельных частот минисателлита AroB в популяциях русских юга Центральной России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахметова В.Л., Викторова Т.В., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма VNTR аллелей гена фенилаланингидроксилазы у народов Волго-Уральского региона//Генетика. – 2000. – т.36, №8. – С. 1161-1165.
2. Котлярова С.Э., Масленников А.Б., Коваленко С.П. Полиморфизм 3'-фланкирующей области гена аполипопротеина В в популяции Сибирского региона//Генетика. – 1994. – т.30, №5. – С. 709-712.
3. Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеомика и геногеография народов Восточной Европы. М.: Наука, 2002. – 261с.
4. Лимборская С.А. Молекулярная генетика человека: исследования в области медицинской и этнической геномики//Молекулярная биология. – 2004. – т.38, №1. – С. 117-128.
5. Хуснутдинова Э.К. Молекулярная этногенетика народов Волго-Уральского региона. – Уфа., 1999, – 238с.
6. Goltsov A.A., Eisensmith R.S., Konecki D.S. et al. Association between mutations and VNTR in the human phenylalanine hydroxylase gene//Am. J. Hum. Genet. – 1992. – V.51, №3. – P. 627-636.
7. Ludwig E.N., Friedl W., McCarthy B.J. High resolution analysis of a hypervariable region in the human apolipoprotein B gene//Amer. J. Human Genet. – 1989. – V.45, №3. – P458-464.
8. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA//Methods in Molecular Biology/Ed. Walker J.M.N.Y.: Human Press. – 1984. – V.2. – P. 31-34.

ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА СРЕДОВЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

О.А. Кузьмина, Ю.И. Афанасьев

БелГУ, медицинский факультет, кафедра внутренних болезней № 1

Хронический бронхит (ХБ) является важнейшей проблемой современной пульмонологии. Распространенность ХБ в последние годы так велика, что это заболевание стало настоящим социально-экономическим злом большинства развитых стран мира, а высокие инвалидность и летальность от его осложнений выдвигают ХБ в число актуальнейших проблем клинической пульмонологии [11]. Социальная значимость и прогноз этой патологии определяется наличием синдрома бронхиальной обструкции, которому свойственна прогредиентность течения и нарастание дыхательной недостаточно-

сти. Поэтому больные хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) хотя составляют лишь 1/4 общей популяции больных ХБ, определяют более 1/4 летальности, 2/3 временной нетрудоспособности и 1/2 случаев инвалидности, связанной с группой хронических болезней органов дыхания, а потому имеют приоритетное значение в социально-гигиеническом плане [3]. Установлено, что развитие ХОБ является следствием сочетанного влияния двух групп факторов – внутренних и внешних. Среди экзогенных факторов риска выделяют – активное курение, профессиональные вредности, сравнительно низкий социально-экономический уровень субъекта, некоторые формы респираторно-вирусной инфекции [1, 6, 12, 14, 15, 17].

В формировании ХОБ большое значение придается вредным привычкам, особенно курению табака [6, 7, 12, 13, 17]. Курящие в 1,5 – 5 раз болеют чаще хроническим бронхитом, причем частота возникновения, тяжесть течения и смертность от него прямо пропорциональны стажу курения и количеству выкуриваемых сигарет [2]. Злоупотребление алкоголем способствует развитию хронического бронхита и эмфиземы легких, но в зависимости от частоты приема алкоголя и действия других факторов риска. В семьях, злоупотреблявших алкоголем, больных хроническим бронхитом было в 4 раза больше, чем в семьях здоровых [7]. Многочисленными исследованиями доказана связь развития ХОБ с вредными факторами современного промышленного производства, особенно пыли и токсических газов [4, 13]. Респираторные вирусные инфекции являются не только причиной обострения, но и фактором, играющим существенную роль в развитии хронического процесса в бронхах, который реализуется чаще всего при длительном пребывании вирусных агентов в респираторном тракте больных [12, 16].

Развитие воспалительного бронхолегочного процесса сопровождается стойкими изменениями в системе эритронов, что усугубляет признаки гипоксии и определяет течение патологического процесса [8]. В условиях гипоксии различного генеза в эритроцитах появляются нарушения как метаболического, так и биофизического характера, с изменением физико-химических свойств их мембран, что определяет трансформацию эритроцитов в различные патологические формы [8, 10]. Известно, что курение вызывает функциональные и морфологические изменения в системах кровообращения и эритропоэза, в результате изменяется количественный состав клеток периферической крови.

Все выше сказанное и определило цель исследования: изучение роли паратипических факторов в этиологии и клинике хронического обструктивного бронхита, построение функциональной модели прогнозирования развития ХОБ.

Материал и методы.

В соответствии с поставленными задачами проведен анализ результатов наблюдений 60 больных с ХОБ, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении областной клинической больницы г.Белгорода. Средний возраст которых составлял $43,4 \pm 1,3$ года, из них 43% мужчин и 57% женщин. Контрольную группу составили 50 практически здоровых жителей Белгородской области

Для изучения роли паратипических факторов в формировании ХОБ была разработана специальная анкета, которая заполнялась при сборе данных у больных. Она включала следующие блоки вопросов: место проживания, курение – количество выкуриваемых сигарет и длительность курения, отношение к алкоголю, наличие профессиональных вредностей и их характеристика, частота простудных заболеваний.

Была проведена эритроцитометрия мазков крови, которые фиксировались раствором Май-Грюнвальда 2-3 мин. и окрашивались раствором Романовского-Гимзы 12-15 мин. Сухой окрашенный мазок микроскопировался с помощью компьютерной системы для визуализации изображений, включающей микроскоп (Микмед-2), цветную матричную видеокамеру (JVC – ТК-С1380), компьютер с картой для видеоввода изображения. Анализ проводился с помощью программы стандартной методики эритроцитометрии ВидеоТесТ-Мастер. В ходе анализа в каждом мазке производилось измерение не менее

1000 эритроцитов. Все эритроциты, в зависимости от размеров, разделялись на 4 класса: микроциты (средний габарит от 4 до 6,8 мкм.), нормоциты (6,9 – 7,9 мкм.), макроциты (8 – 9,4 мкм.), мегалоциты (9,5 – 11 мкм.). Для каждого класса определялись параметры: количество эритроцитов в каждом классе, % количества эритроцитов класса относительно всех проанализированных эритроцитов, производился расчет среднего диаметра и объема эритроцитов, их толщины и сферичности.

Банк данных формировался на базе ЭВМ IBM PC – 486 и обрабатывался статистически с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Измерение и оценка связи между явлениями осуществлялась с помощью коэффициента корреляции Пирсона, использовалось определение средних арифметических величин, относительных величин, их ошибок, критерия Стьюдента. В работе применялись методы системного анализа (дисперсионный, регрессионный, дискриминантный) [5, 9].

Результаты исследования.

С целью выявления среднего влияния в детерминированности был изучен ряд паратипических факторов. Анализировались следующие показатели – отношение к курению и алкоголю, наличие профессиональных вредностей в настоящем или прошлом, частота простудных заболеваний.

В результате проведенного исследования было установлено, что среди больных ХОБ лиц куривших больше 20 сигарет в день, употреблявших алкоголь еженедельно в количестве 200-300 гр., имевших профессиональные вредности в момент обследования или в прошлом было достоверно больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Больные, страдающие ХОБ болели простудными заболеваниями в году чаще по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Выявленные различия дают основания полагать, что эти параметры участвуют в формировании ХОБ и могут рассматриваться как факторы риска изучаемого заболевания.

Следующим этапом исследования было определение вклада внешних (экзогенных) факторов риска в прогрессирование болезни.

В результате корреляционного анализа установлено, что степень тяжести ХОБ у больных имеет значимые линейные корреляции с количеством выкуриваемых сигарет в день ($r = 0,5306$, $p < 0,001$), продолжительностью курения ($r = 0,4738$, $p < 0,001$), объемом и регулярностью приема алкоголя ($r = 0,2666$, $p < 0,05$) и частотой простудных заболеваний ($r = 0,2592$, $p < 0,05$).

С помощью дисперсионного анализа установлено, что экзогенные факторы на 58% ($p < 0,01$) детерминируют степень тяжести ХОБ у больных.

В связи со значимой ролью таких факторов, как курение и прием алкоголя в формировании хронических обструктивных заболеваний легких изучено их влияние на морфологию эритроцитов у больных.

Результаты эритроцитометрии при поступлении в стационар в группах курящих и некурящих больных, страдающих ХОБ, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты эритроцитометрии у курящих и некурящих больных хроническим обструктивным бронхитом при поступлении в стационар

Исследуемые параметры	n	Микроциты	Нормоциты	Макроциты	Мегалоциты
Контроль					
Курящие (1)	37	11,39±1,09	74,17±0,59	14,44±0,89	0
Некурящие (2)	13	11,84±1,51	74,86±0,87	13,30±1,40	0
ХОБ					
Курящие (3)	37	6,80±0,73	61,88±2,43	31,10±2,95	0,22±0,07
Некурящие (4)	23	13,62±1,92	65,62±1,62	20,70±2,58	0,06±0,02
p 1-3		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
p 2-4		> 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,05
p 3-4		< 0,01	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Исследования показали, что в группе курящих больных ХОБ по сравнению с некурящими наблюдается более низкий удельный вес микроцитов и более высокое содержание макроцитов и мегалоцитов ($p < 0,01, 0,05$). У курящих больных ХОБ сравнению с курящими контрольной группы выявлен низкий удельный вес нормоцитов и микроцитов и высокий процент макроцитов и мегалоцитов ($p < 0,05, 0,01$). Следует отметить, что некурящие больные с ХОБ в имели высокое содержание макроцитов и мегалоцитов и низкий удельный вес нормоцитов по сравнению с некурящими контрольной группы.

В группах больных хроническим обструктивным бронхитом установлены статистически значимые корреляционные связи между количеством выкуриваемых сигарет в день, продолжительностью курения и морфометрическими изменениями эритроцитов (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты (r) линейной корреляционной зависимости между эритроцитами и курением.

Изучаемые параметры	ХОБ	
	кол-во выкуриваемых сигарет	продолжительность курения
Микроциты поступление	-0,3775 $p < 0,01$	-0,3755 $p < 0,01$
Нормоциты поступление	-0,2880 $p < 0,05$	-0,3147 $p < 0,05$
Макроциты поступление	0,4054 $p < 0,01$	0,4134 $p < 0,01$
Мегалоциты поступление	0,4456 $p < 0,01$	0,3994 $p < 0,01$

Так, выявлены наиболее сильные линейные корреляционные связи между удельным весом макроцитов и мегалоцитов и количеством выкуриваемых сигарет в день. Направленность выявленных связей свидетельствует о том, что увеличение количества выкуриваемых сигарет в день, обуславливает повышение содержания макроцитов и мегалоцитов у больных.

Продолжительность курения имеет наиболее значимые линейные корреляционные связи с удельным весом микроцитов, макроцитов и мегалоцитов. Направленность этих связей свидетельствует о том, что с увеличением продолжительности курения происходит уменьшение процентного содержания микроцитов, и увеличение доли макроцитов и мегалоцитов.

Использование дисперсионного анализа установило, что количество выкуриваемых сигарет в день на 40,54% ($F = 11,21, p < 0,001$) детерминирует изменение удельного веса макроцитов и на - 28,80% ($F = 5,15, p < 0,05$) содержание нормоцитов у больных ХОБ. Продолжительность курения на 31,47% и 41,33% определяет уровень нормоцитов и макроцитов у больных.

Анализ корреляционной матрицы выявил зависимость мегалоцитов от количества приема алкоголя. У больных, страдающих ХОБ, обнаружена слабая корреляция между частотой и объемом приема алкоголя и появлением мегалоцитов ($r = 0,2604, p < 0,05$).

Таким образом, результаты поведенного исследования установили более выраженные изменения в анализах крови курящих больных, страдающих ХОБ, по сравнению с некурящими больными. Это высокий удельный вес макроцитов и мегалоцитов, и низкое содержание нормоцитов и микроцитов.

С помощью методов системного анализа была построена модель прогнозирования развития хронического обструктивного бронхита у конкретного индивидуума. Было установлено, что в развитии хронического обструктивного бронхита у здорового индивидуума играют роль: отношение к курению, продолжительность курения, частота простудных заболеваний, уровень мегалоцитов, ОФВ₁.

В таблице 3 представлены интегральные показатели линейной дискриминантной

функции, позволяющие оценить вероятность развития ХОБ у здорового человека на основе оценки степени воздействия наиболее значимых факторов риска болезни, параметров функции внешнего дыхания и показателей эритроцитометрии.

Таблица 3

Показатели линейно – дискриминантной функции основных факторов риска ХОБ, параметров ФВД и эритроцитометрии

Признак	Коэффициент
ОФВ ₁	0,02
Количество мегалоцитов	0,21
Частота простудных заболеваний в году	-0,29
Отношение к курению	-0,39
Продолжительность курения (в годах)	-0,05

Для факторов риска, представленных в таблице 3, предложена шкала количественной оценки качественных показателей:

- отношение к курению: курит – 1, не курит – 2,
- частота простудных заболеваний: один раз в год и реже – 1, два – три раза в год – 2, четыре раза и чаще – 3,

Была построена функциональная модель прогнозирования ХОБ у конкретного здорового индивидуума ($F = 34,22$, $p < 0,001$):

$$Z = 2,05 + 0,02 * \text{ОФВ}_1 - 0,29 * \text{ЧПЗ} + 0,21 * \text{мегалоциты} - 0,05 * \text{ЛК} - 0,39 * \text{К}; \text{ где}$$

ЧПЗ – частота простудных заболеваний,

К – отношение к курению,

ЛК – лет курения,

Получено решающее правило, если $Z < 2,3$ конкретный индивидуум относится в группу риска по развитию хронического обструктивного бронхита. Общее количество неверно классифицируемых объектов 7 (6,3% от общего числа), что свидетельствует о высокой точности модели.

Выводы:

1. В развитии и прогрессировании хронического обструктивного бронхита играют важную роль следующие экзогенные факторы – курение, частота простудных заболеваний и прием алкоголя. Эти факторы на 58% детерминируют степень тяжести ХОБ у больных.

2. Установлено влияние экзогенных факторов на морфологию эритроцитов, так, количество выкуриваемых сигарет в день, продолжительность курения, прием алкоголя и частота простудных заболеваний коррелируют с морфологическими изменениями эритроцитов, а именно с уменьшением содержания нормоцитов и возрастанием макроцитов и мегалоцитов.

Литература

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких в таблицах и схемах /С.Н. Авдеев. – М.: Издательство «Атмосфера», 2003. – 24 с.
2. Алейников В.Ф. Эпидемиология и течение хронических неспецифических заболеваний легких в контрастных климатических зонах СССР /В.Ф. Алейников, А.Н. Кокосов. – М.: Медицина, 1982. – 168 с.
3. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение. Избранные лекции /Под. ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: Издательство Лань, 1999. – 256 с.
4. Величковский Б.Г. Проблема профессиональных и экологически обусловленных заболеваний органов дыхания /Б.Г. Величковский //Гигиена и санитария. – 1992. – № 4. – С. 46-49.
5. Глинский В.В. Статистический анализ: Учебное пособие /В.В. Глинский, В.Г. Ионин. – М., ИН-ФРА-М; Новосибирск: Сибирское соглашение, 2002. – 241 с.
6. Голуб Н.И. Влияние табакокурения на иммунную и неспецифическую резистентность /Н.И. Голуб //Пульмонология. – 1992. – № 1. – С. 83-85.

7. Данилов И.П. Хронический бронхит /И.П. Данилов, А.Э. Макаревич. – Минск: Беларусь, 1989. – 207 с.
8. Дыгай А.М. Воспаление и гемопоэз /А.М. Дыгай, Н.А. Клименко. – Томск, 1992. – 273 с.
9. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов /Г.Ф. Лакин. – 4-е изд. – М., 1990. – 352 с.
10. Леонова В.Г. Анализ эритроцитарных популяций в онтогенезе человека /В.Г. Леонова. – Новосибирск, 1987. – С. 127-140.
11. Хронический бронхит: Патогенез, диагностика, клиничко-анатомическая характеристика / В.Л. Коваленко, А.В. Кононов, Е.Л. Казачков, В.В. Полосухин. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1998. – 384 с.
12. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких /Под. ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: Издательство «Лань», 2002. – 288 с.
13. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких /Е.И. Шмелев //Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 4. – С. 44-48.
14. American Thoracic Society Statement: Occupation contribution to the burden of airway disease /J. Balmes, M. Becklake, P. Blanc et al. //Am. J. Respir. Crit. Care Med. (United States). – 2003. – № 5. – P. 787-797.
15. Barney P. Epydemiology of chronic obstructive pulmonary disease and asthma /P. Barney //Anticholinergic therapy in obstructive airway disease. – Ed. by N.J. Cross London, 1993. – P. 18–32.
16. Kosciuch J. Viral infections as exacerbation factor of obstructive pulmonary disease – COPD and asthma. Prevention, diagnostic and therapy problems /J. Kosciuch, K. Karvat, R. Chazan //Pol. Arch. Med. Wewn (Poland). – 2003. – 49 (1). – P. 78-80.
17. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement //Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152. – P. 77–120.

ИЗУЧЕНИЕ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ И ЙОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.П. Голивец

Областная клиническая больница

Известно, что большинство пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС территорий являются очагами эндемического зоба по причине йодной недостаточности различной степени [1, 2, 5, 7]. Усиленное, в связи с этим, поглощение ЩЖ радиоактивного йода в первые послеаварийные месяцы [3, 6, 10], могло специфически повлиять на распространенность и течение зобной эндемии. Однако, одной из причин неоднозначной трактовки данных о заболеваниях ЩЖ у жителей территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, стало отсутствие достаточной информации о йодной обеспеченности организма людей.

Первые исследования по изучению йодной обеспеченности детей Белгородской области были проведены в 1997 г. совместно с кафедрой детского и подросткового возраста Российской медицинской академии последиplomного образования МЗ РФ в рамках международного гуманитарного проекта «Стандартизованный анализ йодного обеспечения в Европе» при содействии детского фонда ООН ЮНИСЕФ. Рандомизированную выборку составили 71,5 детей из двух районов – Валуйского (364) и Ровеньского (341), пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы. Стандартизованная по половозрастному принципу выборка состояла из 10 групп каждого года жизни (5-14 лет), включавших, в среднем, 35 – 36 человек при относительно равномерном половом распределении.

Установлено, что величина медианы йодурии находится на уровне 78 – 82,5 мкг/л, что отражает легкий дефицит йода в биосфере. Низкие значения йодурии отмечены у большинства (63 %) детей.

Начиная с 1998 г. в области стали проводиться профилактические мероприятия: организовано производство и поставка йодированных продуктов питания (хлеба, поваренной соли). В качестве групповой и индивидуальной йодной профилактики детям,

беременным и кормящим женщинам назначен препарат калия йодид 200, с содержанием йода в 1 таблетке – 200 мкг.

С целью расширения представлений о йодной обеспеченности населения области и для оценки эффективности проводимой йодной профилактики, нами совместно с Эндокринологическим научным центром РАМН с 15.05. по 22.05.2000 г. проведено дополнительное обследование детей в 5 районах (Алексеевский – восток области, Борисовский – юго-запад, Шебекинский – юг, Яковлевский – юго-запад, Грайворонский – юго-запад), отличающихся по географическим характеристикам местности и экологической обстановке в регионе.

В группу исследования были включены дети препубертатного возраста (от 8 до 12 лет). Всего обследовано 1229 детей, из них 510 детям проведено УЗИ ЩЖ и определение содержания йода в моче.

Показатели концентрации йода в моче детей свидетельствуют, что в двух районах (Алексеевский и Шебекинский), отмечается легкая степень йодной недостаточности (медиана 78,0 и 74,4, соответственно). В Грайворонском, Борисовском, Яковлевском районах медиана йодурии составила 128, 136, 144 мкг/л, что отражает полную йодную обеспеченность (табл. 1).

Таблица 1

**Ренальная экскреция йода
в обследованных районах Белгородской области**

Районы	Алексеевский	Борисовский	Грайворонский	Яковлевский	Шебекинский
Медиана концентрации йода в моче (мкг/л)	78,0	136,0	128,0	144,0	74,4

Получена достаточно четкая закономерность между степенью йодной обеспеченности и напряженностью зубной эндемии (табл. 2).

Таблица 2

**Распространенность зубной эндемии
в обследованных районах Белгородской области**

Районы	Алексеевский	Борисовский	Грайворонский	Яковлевский	Шебекинский
Частота увеличения ЩЖ в %	12.8	8	4.1	1	11.8

Из представленных данных видно, что несмотря на проводимые профилактические мероприятия, в двух районах из 5 обследованных, сохраняется йодная недостаточность легкой степени. В большей степени страдает население южной и юго-восточной части области, где медиана концентрации йода в моче составляет 74,4 – 82,5 мкг/л.

Одним из надежных биологических индикаторов йодной недостаточности считается скрининг на врожденный гипотиреоз [Delange, 1994]. Это объясняется повышенной в неонатальном периоде чувствительностью гипофизарно-тиреоидной системы к неблагоприятным воздействиям внешней среды.

Проведенный нами анализ результатов неонатального скрининга за 1995 – 2000 гг. (данные медико-генетической лаборатории Белгородской областной детской клинической больницы), показал, что из обследованных 43 801 новорожденных детей выявлено всего 15 случаев врожденного гипотиреоза. Полученные данные (1:2990 новорожденных детей) соответствуют показателям встречаемости врожденного гипотиреоза в различных регионах России, колебания которого находятся в пределах 1:2000 – 1:4132 (Кретинина Л.Н. и соавт., 1997; Печенина Г.В. и соавт., 1997).

Распространенность неонатального транзиторного гипотиреоза составила 7,0%

(3074 случая), что сопоставимо с данными, полученными в йоддефицитных регионах России (1,7-10,0%). Именно недостатку йода – одному из основных компонентов биосинтеза тиреоидных гормонов – придается первостепенное значение в формировании транзиторной гипопункции ЩЖ в неонатальном периоде.

Таким образом, можно заключить, что территория Белгородской области, равно как и большинство регионов России, обеднена, пусть даже в незначительной степени, важнейшим микроэлементом – йодом, необходимым для нормальной жизнедеятельности организма, особенно в детском возрасте.

Однако, существенных различий заболеваемости щитовидной железой, в том числе и раком в зависимости от зон проживания на территории области не выявлено.

По мнению ряда исследователей, в настоящее время ясно одно – как недостаточное поступление йода в организм, так и его избыток могут вызвать у определенной части населения, особенно у детей и подростков, негативные структурно-функциональные нарушения тиреоидной системы [5, 9]. В этой связи йодная профилактика должна быть адресной и персонифицированной, с учетом особенностей определенного региона, а также со знанием степени тяжести йоддефицита и экологической обстановки. В противном случае, можно получить еще более выраженный негативный результат. Этих важных критериев, по всей видимости, следует придерживаться и в случаях проведения йодной профилактики у жителей Белгородской области.

Выводы:

1. Для территории Белгородской области установлена неоднородность йодной обеспеченности, характерная для многих регионов России. Показатели медианы йодурии у детей школьного возраста колеблются в зависимости от зоны проживания от 74,4 мкг/л (легкая степень йодной недостаточности) до 144,0 мкг/л (нормальные значения).

2. Объяснить рост заболеваемости раком ЩЖ за период 1992-2000 гг. природными или экологическими особенностями региона, а также имеющейся легкой степенью йодной недостаточности не представляется возможным, поскольку это веками сложившаяся и в последнее время не меняющаяся обстановка.

Список литературы

1. Гутекунст Р. Характеристика йоддефицитных состояний: Зоб. Ликвидация заболеваний, связанных с дефицитом йода: // Материалы междунар. симпоз. –Ташкент. -1991. -Ч. 1. -С. 60-67.
2. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика) // М-1999.-С. 30-38.
3. Дедов И.И., Дедов В.И. Чернобыль: радиоактивный йод-щитовидная железа // М. –1996.
4. Иванов В.К., Цыб А.Ф. В кн.: Чернобыль: 15 лет спустя. // М.-2001.
5. Касаткина Э.П. Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии. // Проблемы эндокринологии. -2001. -Т. 47. -№4. -С. 3-46.
6. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Петрова Л.М. Йодной обеспечение детского населения на юге Центрально-черноземного региона России. // Проблемы эндокринологии. -1999. -Т.45. -№ 1. -С. 29-33.
7. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Матковская А.Н. и др. Радиационно-индуцированный патоморфоз эндемического зоба у детей и подростков в очаге йодного дефицита – Начальные проявления отдельных последствий Чернобыльской катастрофы. // Мед.радиология -1995.-№5. -С. 17-23
8. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Соколовская В.Н. и др. Морфофункциональное состояние щитовидной железы у детей в условиях йодного дефицита и малых доз радиационного загрязнения // Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных. -Выпуск 2. -Обнинск, Москва. -1994. -С. 192-200.
9. Старкова Н.Т. Структурные изменения щитовидной железы. Причины возникновения, постановка диагноза, методы лечения. // Проблемы эндокринологии. -Т.48. -2000. -№1. -С.3-6.
10. Щеплягина Л.А., Ременник Л.В., Мокина В.Д. Злокачественные новообразования щитовидной железы у детей в экологически неблагоприятных регионах // Педиатрия. -1994. -№ 5. -С. 15-18.
11. Delange F. Iodine nutrition and risk, of thyroid irradiation from nuclear accidents. Iodine prophylaxis following nuclear accidents. Oxford, New- York, Frankfurt, Sao Paulo, Sidney, Tokyo, Toronto, 1988.
12. Delange F. Iodine Deficiency in Europe // Thyroid International. -1994.

ДИНАМИЧЕСКОЕ ТЕРМОКАРТИРОВАНИЕ: ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И ТЕХНИКЕ

А.Г. Логвиненко, С.И. Логвиненко, Э.А. Щербань

Белгородский государственный университет,
Белгородская областная клиническая больница

Инфракрасное (ИК) и сверхвысокочастотное (СВЧ) излучения составляют тепловое излучение тела человека, которое называют *тепловым полем*.

В настоящее время практическая медицина все шире использует [4,12,14] метод динамического *инфракрасного* термокартирования (ДИТ). Известно, что любая материя непрерывно испускает и поглощает электромагнитное излучение, а процесс излучения связан с возбуждением молекул внутри вещества, в результате чего возникают излучательные переходы электронов. Выделяющаяся при этом энергия переносится электромагнитными (ЭМ) волнами. Инфракрасный диапазон длин волн расположен между видимым и радиодиапазоном и занимает область от 0,75 до 750 мкм.

Тепловое излучение – это способ отдачи тепла в окружающую среду поверхностью тела человека прежде всего в виде ЭМ волн ИК и СВЧ диапазонов. Количество тепла, рассеиваемого организмом в окружающую среду излучением, пропорционально площади поверхности изучения и разности средних значений температур кожи и окружающей среды. Так, при температуре окружающей среды 20°C и относительной влажности воздуха 40-60% организм взрослого человека рассеивает путем излучения около 40-50% всего отдаваемого тепла. Теплоотдача путем излучения увеличивается при понижении температуры окружающей среды и уменьшается при ее повышении.

Основным условием поддержания постоянной температуры тела человека является достижение устойчивого баланса теплопродукции и теплоотдачи. Теплопродукция же обусловлена интенсивностью метаболических процессов, которые при развитии тех или иных патологических процессов может как увеличиваться, так и уменьшаться, что служит основой для *термодиагностики* многих заболеваний.

Задачей настоящей работы явилось проведение краткого обзора по вопросам использования современных биофизических методов исследования теплового поля тела человека с целью диагностики заболеваний, а также применения ИК термокартирования для решения технических задач.

Известно, что тепловое излучение возникает при любых температурах выше 0 К, поэтому испускается всеми телами. При этом всегда каждое тело одновременно и излучает, и поглощает падающее на него излучение как от окружающих тел, так и от атомов, находящихся в глубине самого тела. В зависимости от температуры тела изменяются интенсивность излучения и его спектральный состав.

Поток излучения ЭМ волн, испускаемый 1 м² поверхности любого тела в единицу времени называют энергетической светимостью или *излучательной способностью*. Под *поглощательной* способностью тела понимают его способность поглощать энергию излучения и ее характеризуют коэффициентом поглощения, который равен отношению потока излучения, поглощенного данным телом, к потоку излучения, падающего на него.

Установлена количественная связь между излучением и поглощением: при одинаковой температуре отношение спектральной плотности энергетической светимости $[r_{(\lambda,T)}]$ к монохроматическому коэффициенту поглощения $[\alpha_{(\lambda,T)}]$ одинаково для любых тел, в том числе и для абсолютно черных, у которых $\alpha_{(\lambda,T)} = 1$ (*закон Кирхгофа*).

Эксперименты показывают, что энергия, испущенная реальным телом за 1 с (т.е. мощность излучения), пропорциональна четвертой степени термодинамической температуры. Закон излучения, представленный таким образом, называется *законом Стефана – Больцмана* для серых тел (в том числе и для тела человека).

Также установлено, что длина волны, которой соответствует максимальная энергия излучения, зависит от температуры тела. Эту зависимость устанавливает закон Вина (закон смещения): длина волны, на которую приходится максимум энергии излучения E_{max} абсолютно черного тела, обратно пропорциональна его термодинамической температуре T . Иначе говоря, с повышением температуры максимум энергии излучения абсолютно черного тела смещается в сторону более коротких волн. Закон Вина выполняется и для серых тел.

Законы Стефана-Больцмана и Вина позволяют, измеряя излучение тел, определять их температуры. Это учтено в современных технических средствах *тепловидения и радиотермокартирования*.

Известно, что организм человека является саморегулирующей системой. Его нормальное состояние [11] поддерживается непрерывной работой, функционированием внутренних органов и распределенных общеорганизменных систем: кровотока, биоэнергетики тканей, электрического возбуждения нервов, мышц и др. Физические поля и излучения организма человека – это фактически производные систем жизнеобеспечения, исследование которых дает возможность наблюдать организм в собственном свете, причем, различные виды полей и излучений позволяют наблюдать функционирующий организм как бы через разные “окна”. В одном – инфракрасном – видно функционирование капиллярного кровотока в коже. В другом, радиотепловом, – биоэнергетика (уровень метаболизма, теплопродукция) и кровотоков в глубине организма, в частности, в коре головного мозга.

Уже в настоящее время [17] создано *новое поколение медицинской аппаратуры и методов функциональной диагностики*, основанные на динамическом картировании физических полей и излучений организма человека: электрических, магнитных, инфракрасных, радиотепловых, акустических и оптических. Эти методы, получившие название “*функциональной визуализации*”, дают возможность обнаружить ранние функциональные предвестники заболеваний. При этом врачу предоставляется [8] возможность наблюдать на экране персонального компьютера в виде цифрового фильма функционирование вышеуказанных основных систем жизнеобеспечения как в естественной изменчивости, так и в ответ на различные физиологические тесты.

Функциональное картирование организма по его собственным сигналам является *абсолютно чистым, невосдействующим*, что открывает большие перспективы [10] в наше экологически напряженное время. Разработанная аппаратура и программное обеспечение позволяют наблюдать изображения интересующих областей организма в “собственном свете” в различных диапазонах длин волн, строить по ним функциональные карты, характеризующие функциональное состояние микроциркуляции и метаболизма в биологических тканях, биоэлектрическую активность сердца, мозга, мышц и др.

В современной медицине преобладают методы морфологической структурной диагностики, вершина которых современный томограф, позволяющий наглядно выявить место “поломки” в организме. Однако, задолго до “поломки” в саморегулирующейся системе должно нарушаться функционирование. Выявить где и что функционально “барахлит” – задача методов функционального картирования [1,3,5,11]. Это ранняя функциональная диагностика (“*до томографа*”). Кроме того, такая аппаратура позволяет контролировать и тем самым корректировать ход лечебных процедур с целью восстановления устойчивого функционирования организма.

Тепловидение – это получение видимого изображения объекта на основании его собственного инфракрасного излучения.

ИК излучение для глаза человека невидимо, поэтому для его изучения созданы специальные приборы – *тепловизоры (термографы)*, позволяющие воспринимать это излучение, измерять его и превращать в видимую для глаза картину.

Принцип работы приборов для регистрации ИК-излучения основан [12] на преобразовании невидимого глазом человека инфракрасного излучения тел в видимое. Спек-

тральный состав и интенсивность излучения любого предмета в ИК-области спектра определяются его температурой и излучательной способностью. Для обнаружения ИК-излучения в соответствующих приборах используются различные виды приемников: тепловые, фотоэлектрические и др. По принципу действия такие приборы представляет собой оптико-электронные и оптико-механические устройства.

Таким образом, на экране тепловизора наблюдают *термограмму* – значения мощности инфракрасного излучения в каждой точке поля зрения тепловизора, отображенные согласно заданной цветовой палитре (черно-белой или цветной). Из этого следует, что термограмма отражает собственное инфракрасное излучение объекта, и характер излучения отражает состояние собственных физиологических процессов этого объекта. *Термограмма представляет собой визуализированную картину распределения инфракрасного излучения от поверхности кожных покровов.*

Установлено, что основная часть собственного теплового излучения тела человека находится в диапазоне длин волн от 4 до 50 мкм с максимумом спектральной плотности, расположенным в области примерно 9,6 мкм.

Изучение оптических свойств кожного покрова тела человека в инфракрасном диапазоне волн показало [12], что они близки к характеристикам абсолютно черного тела. Так, при увеличении температуры абсолютно черного тела от 27 до 37°C происходит смещение $\lambda_{E_{max}}$ на 0,3 мкм в сторону более коротких волн, а энергетическая светимость излучателя увеличивается примерно на 13%. Этого оказалось вполне достаточно для того, чтобы с помощью современных приборов регистрировать изменения радиационной температуры поверхности тела человека с точностью до 0,05°C.

Температура кожи является интегральным показателем и ее формированию обусловлено [8]: эндогенной регуляцией температуры кожи, осуществляемой путем изменения просвета периферических сосудов (сосудистой сети кожи); уровнем обменных процессов в коже; теплопроводностью кожи, зависящая от величины подкожно-жировой клетчатки; изменение температуры кожи вследствие теплопередачи, например в местах расположения крупных внутренних органов и сосудов.

При анализе термограмм должны учитываться все эти факторы. Главным из них, по нашему мнению, является последний, который и определяет основные тепловизионные симптомы в клинической медицине.

Инфракрасная термография применяется при диагностике различных видов онкологических, неврологических, сосудистых и других заболеваний уже на протяжении более 25 лет и здесь накоплен значительный опыт в ОНЦ РАМН, ИНХ РАМН и других ведущих медицинских учреждениях [4,13].

В литературе имеются данные термокартирования многих десятков [12,15] нозологических форм. Поскольку тепловидение является неинвазивным, абсолютно безопасным, визуальным и объективным методом, оно успешно применяется для *первичной диагностики* различных заболеваний как у взрослых, так, что очень важно, и у детей. Кроме того, термокартирование служит способом динамического наблюдения за течением патологических процессов [8,12,17]. В качестве примера приводим некоторые из них.

Так, при воспалительном процессе в суставах – *артрите* – пораженный сустав обладает повышенной излучательной способностью и выглядит “горячим”. Величина температуры коррелирует с тяжестью заболевания и является хорошим индикатором оценки стадии воспаления в процессе лечения. При дегенеративных заболеваниях суставов – *артрозах* – область пораженного сустава характеризуется пониженной температурой.

При *остром бронхите* на термограммах передней поверхности грудной клетки обнаруживается специфическая полосовидная или пятнистая гипертермия. Степень выраженности гипертермии коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса, однако увеличенная подкожная жировая клетчатка грудной клетки может ослабить выраженность этого симптома [12]. При *хроническом бронхите* чаще всего на-

блюдают негетерогенные гипотермические области на поверхности грудной клетке. Однако, термографические симптомы на спине при хроническом бронхите неспецифичны и имеют малую информативность. В некоторых случаях наблюдается негетерогенная гипертермия межлопаточной области.

При *варикозной болезни вен нижних конечностей* на термограммах имеются очень отчетливые горячие линии вдоль пораженных сосудов.

Тепловизионная диагностика с большим успехом используется для диагностики воспалительных заболеваний слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки – *гастрита и гастродуоденита*, и в ряде случаев дает информацию о состоянии кислотности. Обычно гастрит с повышенной секрецией на термограммах выявляется как гипертермия в проекции желудка, которая может быть гетерогенной или негетерогенной и иметь температурный градиент (ΔT) от 0,6 до 1,2°C.

Характерным тепловизионным симптомом *гипертонической болезни* является обнаружение области снижения кожной температуры на тыльной поверхности нижней трети предплечья. Такой симптом обнаруживается у 85% пациентов с гипертонической болезнью и никогда не появляется при случайных, стрессовых подъемах артериального давления (АД). В этой связи данный симптом может быть использован для дифференциальной диагностики гипертонической болезни от других случаев подъема АД. Кроме этого, при гипертонической болезни на термограммах лица имеются зоны перiorбитальной гипертермии, что указывает [12] на венозную застой вследствие повышения внутричерепного давления (так называемый термографический “симптом очков”). Внутричерепная гипертензия приводит к гипоксии головного мозга, что термографически определяется как снижение температуры подбородка и лобной области.

Дисбактериоз кишечника на термограммах проявляется в виде холодной области возле пупка. В классических случаях эта область имеет форму полумесяца и располагается ниже пупка. Ценность термодиагностики в данном случае заключается в том, что она позволяет проводить качественный контроль за эффективностью проводимой терапии и если лечение назначено адекватно, то холодные области возле пупка уменьшаются или исчезают через 1-2 недели после начала лечения.

Признаки *дисплазии тазобедренных суставов* только у детей на термограммах регистрируется в виде гетерогенной гипотермии в проекции пораженных суставов. Этот симптом становится отчетливым уже на 2-ом месяце жизни ребенка. В случае недостаточной выраженности симптоматики дополнительно проводят радиотермометрическое исследование. Клинические данные подтверждают, что комбинированное тепловизионно-радиотермометрическое обследование детей позволяет выявить у них это заболевание в возрасте до 1-го года с точностью 98%.

Доброкачественные опухоли молочной железы на термограммах наблюдаются как холодные, обычно округлой формы очаги. ΔT между эпицентром опухоли и здоровыми тканями относительно велик и может достигать 3°C, но обычно составляет величину около 1,2°C [12]. На поздних стадиях заболевания на термограмме часто имеется холодный тяж, который тянется от центра опухоли по краю молочной железы.

При *мастите* на термограммах молочной железы видна область очень высокого разогрева в проекции очага воспаления. ΔT может достигать 3°C. Обычно, согласно характеру заболевания, наблюдают гипертермию в проекции подмышечных лимфоузлов, что является отражением реакции лимфатической системы на воспаление.

Классическим тепловизионным признаком *колита* является гипотермическое кольцо вокруг пупка. Это кольцо может быть широким с температурным градиентом до 2°C.

При *мочекаменной болезни* в проекции пораженной почки появляется зона гипотермии.

Бесспорным тепловизионным симптомом *острого аппендицита* является выраженная гипертермия в проекции червеобразного отростка. Диагностическая ценность этого симптома составляет величину около 98%.

Установлено, что термографическим признаком *панкреатита* является негетогенная пятнистая гипертермия в проекции поджелудочной железы. Эта область пересекает живот и в некоторых случаях повторяет форму железы.

Острый пиелонефрит проявляется на термограммах в виде гипертермии над пораженной почкой. В большинстве случаев эта гипертермия сливается со средней линией позвоночника.

При *пневмонии* появляется очаг (или очаги) относительно гетогенной гипертермии в проекции пораженного участка легочной ткани.

Термодиагностика *пояснично-крестцового остеохондроза* основывается на двух группах симптомов. Локальным симптомом является образование в проекции пораженных позвонков зон гипертермии, которая может быть пятнистой или диффузной и обычно имеет ΔT с непораженными областями от 0,6 до 1,5°C. Второй группой симптомов является гипотермия по ходу зон иннервации пораженных нервов, похожая на рефлекторную гипотермию при шейном и грудном остеохондрозе.

Пупочная грыжа является распространенным заболеванием у детей и возникает вследствие растяжения и слабости пупочного кольца. Термографическим признаком расширения пупочного кольца является широкое гипертермичное кольцо в области пупка с четкими границами. Известно, что если на момент обследования грыжа уже сформировалась, то на термограмме имеется небольшое изо- или гипотермичное пятно в центре пупка.

Ведущим тепловизионным симптомом для *ранней диагностики рака молочной железы* является феномен термоасимметрии молочных желез. На термограммах рак молочной железы обнаруживается по наличию как области негетогенной гипертермии с ΔT от 1,5 до 2,5°C. Этот симптом появляется при 86% опухолей. Часто имеются признаки метастазов в подмышечные, над- и подключичные лимфоузлы. Эти метастазы на термограммах проявляются в виде гипертермичных точек (или областей) в проекции пораженных лимфоузлов с интенсивными по излучению “дорожками” (или тяжами) по ходу лимфатических сосудов, идущих от первичного очага к лимфатическим узлам.

Метод термокартирования широко используются [3,11,12] при диагностике *токсического зоба и опухолей щитовидной железы*. *Гиперплазия* щитовидной железы с повышением ее функциональной активности на термограммах проявляется как гипертермия в проекции органа. При *диффузном токсическом зобе* гипертермия гетогенная и часто повторяет форму органа. При *узловой гиперплазии* щитовидной железы гипертермия над областью расположения органа становится негетогенной. При *токсической аденоме и раке щитовидной железы* на термограммах в проекции патологического очага регистрируется область с очень высоким повышением температуры.

Прямым термографическим признаком *холецистита* является гипертермия в проекции желчного пузыря. Область гипертермии располагается в правом подреберье немного выше или возле пупка.

Широко распространенная обычная ИК-термография позволяет получить набор *статических или динамических изображений участков поверхности* тела либо непосредственно пораженных, либо являющихся зонами тепловой или рефлекторной проекции внутренних патологически измененных органов, что связано с очень сильным затуханием электромагнитных волн инфракрасного диапазона в теле человека. Однако все глубинные метаболические и другие процессы, сопровождающиеся локальным повышением температуры внутри тела человека часто находят свое отражение в температурных полях кожи в результате действия тех или иных механизмов теплопередачи.

Для непосредственного исследования температурных распределений в глубине тела человека [1,10,13,15,17] используют *радиотермограф*, который основан на приеме собственного теплового (планковского) излучения тела человека в дециметровом диапазоне длин волн (СВЧ-диапазон).

При этом, *многоканальный радиотермограф* позволяет снимать температурную

информацию одновременно с нескольких точек на теле пациента (в соответствии с числом каналов), как с поверхности тела, так и с его глубинных структур, и строить “радиотепловые карты” – динамические распределения интенсивности радиотеплового излучения [13,17]. Исследования с помощью многоканальной дециметровой радиометрии обеспечивают регистрацию радиотеплового излучения биологических тканей с глубины до 2 – 4 см при работе по телу человека и до 1,5 – 2,5 см при исследованиях головного мозга [8,15,17].

Метод радиотермографии, в отличие от таких известных видов исследований как компьютерная томография, УЗИ, ЯМР-томография, является абсолютно безвредным и поэтому может повторяться сколько угодно часто, например, при изучении [13] функционального состояния головного мозга.

Таким образом, исследования физических полей организма человека, прежде всего его теплового поля, являются перспективными и открывают принципиально новые возможности выявления патологии на самых ранних стадиях, позволяют создавать специализированные банки функциональных изображений – “предвестников” патологии. Области применения функционального картирования – от пренатальной до геронтологии.

На наш взгляд для проведения ИК термокартирования как медицине, так и в технике оптимальным по сочетанию цены и качества является отечественный компьютерный термограф "Иртис-200" – инфракрасный приемник работающий в спектральном диапазоне 3-5 мкм и имеющий разрешающую способность 0,05°. Он состоит из ИК-приемной камеры подключаемой к компьютеру типа "Notebook" без дополнительных устройств, что повышает оперативность и надежность всей системы.

Программное обеспечение термографа позволяет осуществлять следующее основные функции:

- заносить в память компьютера (Notebook) адресную информацию об объекте исследования (термоизображение);
- без участия оператора заносить дату и время съемки на каждый снимок;
- при последующих съемках автоматически заносить информацию только в ранее заведенную для данного объекта директорию;
- при необходимости предусмотрена возможность перенести информацию с Notebook в настольный компьютер, на котором удобнее вести полную обработку термограмм и можно создать более объемную базу данных;
- плавно выводить палитру термоизображения в узкий диапазон, в котором фиксируется температура предполагаемой дефектной зоны объекта.

При этом обеспечивается:

- четкое выделение на фоне "высокотемпературных" полей слабовыраженных перегревов, в том числе создаваемых повышенными диэлектрическими потерями;
- узнаваемость слабо нагретого объекта, "засвечиваемого" температурным фоном окружающей среды. При указанной операции обнаруживаются дефекты, не воспринимаемые глазом на необработанной термограмме;
- определять, а при необходимости и фиксировать на термограмме температуру в любой точке и выявить максимальную температуру в выделенной оператором области;
- осуществлять построение термопрофилей в заданных оператором сечениях поверхности (рис.1) объекта (термографика) с определением температуры в любой точке сечения (рис.2);
- формировать протоколы тепловизионных обследований с распечаткой на цветном (или черно-белом) принтере;
- использовать многочисленные прочие сервисные возможности, имеющие вспомогательное значение и используемые оператором в частных случаях (рис.3).

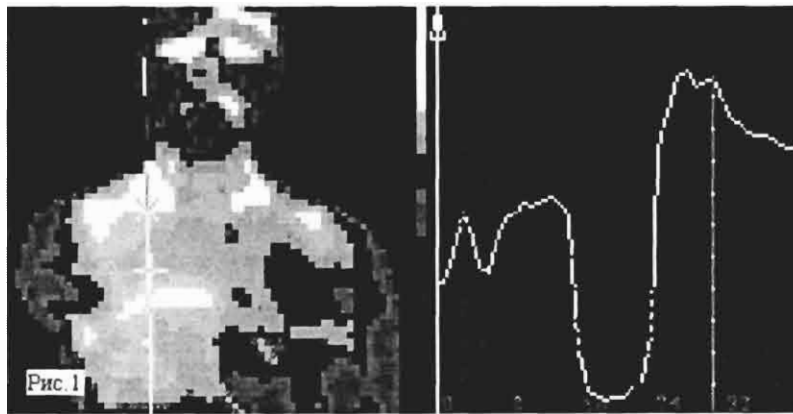


Рис. 1. Построение термопрофиля в заданном сечении поверхности объекта (термографика).

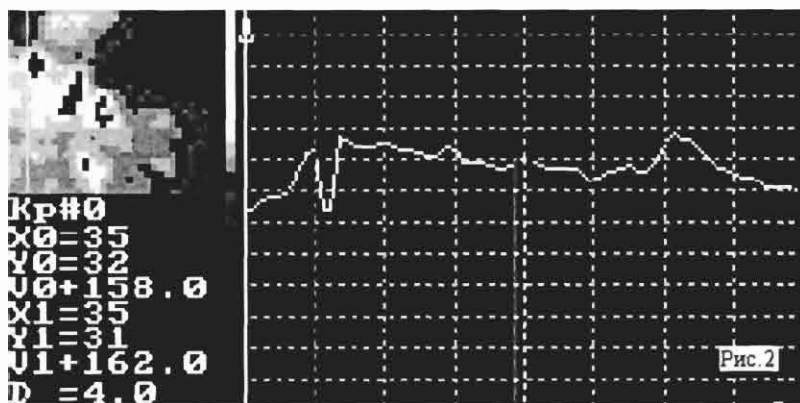


Рис.2. Построение термопрофиля в заданном сечении и определение температуры в любой точке сечения.

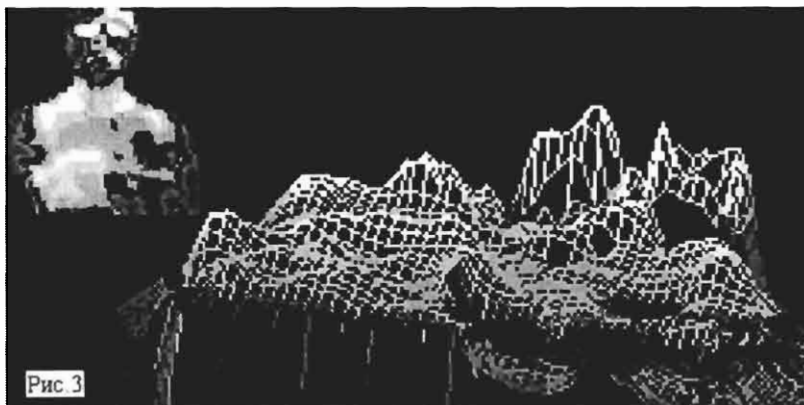


Рис.3. Трехмерное представление потока инфракрасного излучения от исследуемого объекта.

Широкое применение сканеров ИК-излучения в технике имеет некоторые ограничения. Они обусловлены главным образом тем, что ИК-излучения претерпевают значительное затухание вследствие поглощения и рассеяния в окружающей среде. Рассеяние ИК-излучения происходит на взвешенных в атмосфере частицах пыли и воды. Атмосферные газы (водяной пар, углекислый газ и др.) поглощают ИК-излучения в определенных областях спектра.

Достаточно важными являются вопросы энергосбережения, которые можно решать с использованием термографа "Иртис-200". Температура поверхностей коммуникаций

и строительных конструкций зависит от теплофизических свойств их материалов и наличия теплопроводных включений [6,16]. Если же пользоваться традиционными методами, то для определения теплофизического состояния здания необходимо установить множество термодатчиков.

Термограф позволяет получить тепловой "портрет" ограждающей конструкции здания, а затем проанализировать изображение на компьютере и принять экспертное заключение по качеству теплоизоляции здания.

К преимуществам термографических съемок относят:

- высокая температурная разрешающая способность термографов;
- дистанционность измерения при полном исключении механического контакта и нарушения поля температур исследуемого объекта;
- возможность обнаружения внутренних дефектов по измерениям возмущений поля температур на поверхности исследуемого объекта и т.д.

Термография может широко использоваться в энергетике и теплоэнергетике для ранней диагностики аварийных ситуаций и проведения профилактических работ в целях повышения безопасности эксплуатируемых объектов.

В электроэнергетике термография может применяться [2,7,9] по всему циклу производства и распределения электроэнергии от электростанций и высоковольтных линий передач до подстанций технологического оборудования потребителей электроэнергии [рис.4]. Термограмма быстро и четко укажет на возникшие неполадки задолго до того, как они превратятся в крупные эксплуатационные проблемы, потому что контроль проводится в реальных условиях эксплуатации, измерения являются бесконтактными. Раннее обнаружение неисправностей дает лучшие возможности для проведения ремонтных работ и заказа запасных частей.

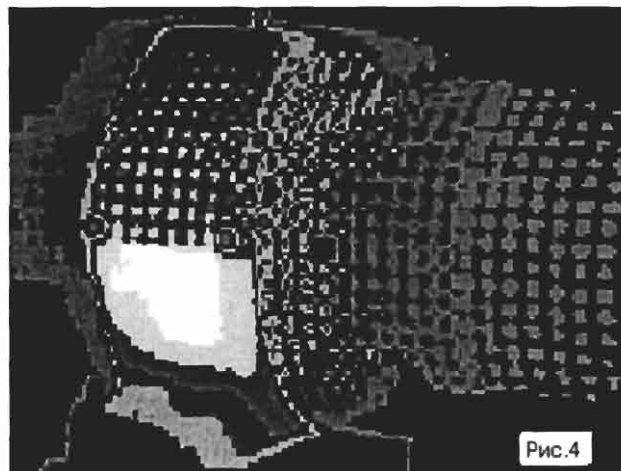


Рис.4. Высокий нагрев подшипника [7], угрожающий аварийной ситуацией.

К числу видов оборудования, которое можно контролировать в машиностроении инфракрасным методом, относятся зубчатые передачи, валы, муфты, клиновые ремни, шкивы, цепные приводы, конвейеры, воздушные компрессоры, вакуумные насосы, сцепления. Особое преимущество инфракрасной термографии при контроле механического оборудования заключается в экономии времени, так как установив местоположение перегретых участков можно быстро определить потребность в обслуживании или ремонте. Используя термографию вместе с методами исследования вибрации и ударно-импульсной дефектоскопии можно существенно расширить эффективность термографического контроля.

Общеизвестно, что своевременное выявление отклонений технического состояния оборудования приводит к значительному снижению затрат на его ремонт и предотвращает ущерб от вероятных отказов.

В промышленности методом инфракрасной термографии можно обследовать состояние огнеупорной футеровки/изоляции печей периодического и непрерывного действия, термических, сушильных, обжигательных печей, сушилок, котлов, ковшей горячих цистерно-хранилищ, изолированных трубопроводов. Эффективную помощь может оказать инфракрасная дефектоскопия при обнаружении течей в паропроводниках, дефектов изоляции в парораспределительных сетях и неисправных конденсационных горшках. Кроме того термография позволяет выявлять и картировать течи в подземных трубопроводах. Пример термограммы котла с нарушенной футеровкой представлен на рис.5.



Рис.5. Отопительный котел [9]: внутренняя обшивка прогорела, однако невооруженным глазом это не наблюдается.

Таким образом, на основе термографических исследований могут быть разработаны необходимые энергосберегающие мероприятия. По результатам таких обследований удастся выявить различные дефекты в промышленных установках, линиях электропередачи и др., а значит вовремя устранить неполадки, т.е. не допустить аварийные ситуации и во многом предотвратить возможные техногенные катастрофы и т.п.

В заключении следует отметить, что применение метода динамического термокартирования в медицине может помочь обнаружить опухоли диаметром менее двух сантиметров и даже получить информацию об изменениях в тканях, которые еще не стали злокачественными. В медицинской практике для повышения эффективности термографического исследования часто используют *тест с углеводной нагрузкой*, поскольку злокачественная опухоль способна интенсивно поглощать большое количество глюкозы, расщепляя ее до молочной кислоты. Нагрузка глюкозой при термографии в случае злокачественной опухоли вызывает дополнительный локальный подъем температуры (рис.1–3). По данным сотрудников Московского НИИ глазных болезней им. Г. Гельмгольца динамическая термография занимает важное место в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей глаза и орбиты. Чувствительность такого теста составляет до 70-90%.

Литература

1. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Таскинен Ю.И., Хайдар М., Ходенков С.С. Глубинная радиотермометрия в диагностике и мониторинге лечения с использованием магнитолазерной терапии пациентов с мочекаменной болезнью // XI международная конференция «Новые медицинские технологии и квантовая медицина» 24-27 января 2005 г. / Сборник трудов конференции. – М.: Ассоциация «Квантовая медицина», 2005. – С.134–135.
2. Божанов С.А. Инфракрасная диагностика электрооборудования распределительных устройств.– М. «Энергетик», 2000. – С.26.
3. Василиади Г.К., Бибоев Т.А. Термогенез щитовидной железы, показатель ее функциональной деятельности и основание для мониторинговых исследований// XI международная конференция «Новые медицинские технологии и квантовая медицина» 24-27 января 2005 г. /Сборник трудов конференции. – М.: Ассоциация «Квантовая медицина», 2005. – С. 171.
4. Диагностические возможности метода тепловидения в кардиологии (острый инфаркт миокарда). – Методическое пособие (под ред. академика РАН М.М. Мирошникова и др.). – СПб, 1996. – 21 с.

5. Дубынина В.П., Сельский А.Г. Возможности динамической радиотермографии дополненной фармакологической пробой (с глюкозой) в дифференциальной диагностике рака легкого и других органов // 5-й национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 14-17 марта 1995 года. – М., 1995. – С. 24–26.
6. Некрасов В.П. Тепловизионное обследование объектов в целях повышения энергоресурсосбережения и безопасности их эксплуатации // Строительные материалы, оборудование, технологии XXI века. – 2002. – №2(37). – С. 57–61.
7. Объем и нормы испытаний электрооборудования. — М.: ЭНАС, 1998. – 34 с.
8. Петрова Е.В., Холодова Н.Б., Сельский А.Г., Пасечник В.И., Янович А.В. Динамическое исследование температурных полей головного мозга человека // Физиология человека. – 2001. – Т.27. – №1. – С. 23–30.
9. Правила технической эксплуатации электрических станций и сетей РФ. – 15-е издание. – М.: СПО ОРГРЭС, 1996. – 45 с.
10. Сельский А.Г., Дубынина В.П., Плющев В.А. Применение динамического термокартирования в радиодиапазоне при дифференциальной диагностике онкологических заболеваний // Международная конференция “Радиоэлектроника в медицинской диагностике”, Москва, 17 – 19 октября 1995 г. – М., 1995. – С. 33–37.
11. Сельский А.Г., Фишер А.М., Дубынина В.П. и др. Возможности применения динамического термокартирования в радио- и инфракрасном диапазонах в онкологической клинике // Радиотехника. – 1995. – №9. – С. 85–89.
12. Ткаченко Ю.А., Голованова М.В., Овечкин А.М. Клиническая термография (обзор основных возможностей) . – СПб., 1999. – 28 с.
13. Холодова Н.Б., Кузнецова Г.Д., Сельский А.Г., Пасечник В.И., Трушин В.И., Янович А.В.. Радиотепловое картирование головного мозга в отдаленные сроки после лучевого воздействия // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – №4. – С. 56–57.
14. Fujishima H., Toda I., Yamada M., Sato N., Tsubota K. Corneal temperature in patients with dry eye evaluated by infrared radiation thermometry // Br. J. Ophthalmol.– 1996 – V.80 – N 1 – P. 29–32.
15. Godik E., Guljaev Yu. Functional Imaging of Human Body. – Dynamic mapping of physical E-M fields signals a breakthrough in medical diagnostics // IEEE Engineering in Medicine and Biology. – December 1991. – V.10. – N4. – P. 21–29.
16. Morgan P.B., Soh M.P., Efron N., Tullo A.B. Potential applications of ocular thermography // Optom. Vis. Sci. – 1993 – V 70 – N7–P. 568–76.
17. Selsky A.G., Passechnik V.I., Kuznetsova A.G., Gabova A.V. Dynamic Radiothermomapping for Examination of Brain Neurocirculatory Diseases // 11th Nordic Meeting on Cerebrovascular Diseases and 2nd Biennial Kuopio Symposium on Ischaemic Stroke. – Kuopio, Finland, August 11–14, 2001, Abstracts. – P. 37–40.

МОРФОЛОГИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

В.А. Нагорный, В.В. Пушкарский

Областное патологоанатомическое бюро, г. Белгород

Одной из наиболее актуальных проблем в абдоминальной хирургии является диагностика и лечение больных с механической желтухой. Механическая (подпеченочная, обструктивная, обтурационная) желтуха встречается у 40 больных на 100 000 населения. (Егиев В.Н., 1992г., Подымова С.Д., 1998г.). В основе подпеченочной желтухи лежит нарушение выведения связанного билирубина через внепеченочные желчные протоки с его регургитацией. Последняя происходит прежде всего на уровне внутрипеченочных желчных протоков, которые поражаются в связи с повышением давления в билиарном дереве, а затем и на уровне гепатоцитов. (Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н., 1984г.; Подымова С.Д., 1998г., Шерлок Ш. и Дули Дж., 1999 г. и др.). Среди причин, приводящих к развитию механической желтухи можно выделить следующие группы заболеваний.

I группа: желчно-каменная болезнь – холедохолитиаз, являющийся причиной механической желтухи в 45 – 55 % случаев (Майстренко Н.А., Нечай А.И., Еременко В.П., 1999 г. и др.). II группа – это опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны. По данным М.Н. Скуя (1981г.), G. A. Nix и соавторы (1988г.), Майстренко Н.А. с соавт. (1999 г) и

др., они приводят к развитию механической желтухи в 35- 45 % случаев. Третью группу заболеваний, вызывающих механическую желтуху в 7- 10 % случаев, составляют стриктуры внепеченочных желчных протоков, первичный и вторичный склерозирующие холангиты, воспалительные процессы в поджелудочной железе и желчевыводящих протоках. Кроме того, причиной механической желтухи могут быть кишечные паразиты, доброкачественные опухоли и другие заболевания.

Актуальность проблемы диагностики и лечения больных с механической желтухой заключается во все еще высокой летальности в послеоперационном периоде. Среди больных с механической желтухой не опухолевого генеза она составляет 5,6 – 6,3 % (А.М. Артемьев и соавт., 1989 г.; Майстренко Н.А. с соавт., 1999 г. и др.). У больных с опухолевой обструкцией желчных протоков – 30,3 – 33 % (Brallion G. И соавт., 1988 г.; Ветшев П.С., 1999г. и др.). Многочисленные наблюдения различных исследователей показывают, что у больных с обтурационной желтухой наиболее опасным и достаточно частым осложнением в послеоперационном периоде является печеночная недостаточность (Гальперин Э.И. и соавт., 1988 г.; Шерлок Ш., Дули Дж., 1999 г. и др.). Предложено множество способов профилактики и лечения данного осложнения (дозированная декомпрессия, экстракорпоральные и перфузионные методы детоксикации с использованием изолированных гепатоцитов и др.). При анализе этих способов становится очевидным, что все они не учитывают морфологических изменений в печени. В тоже время морфологические исследования наиболее достоверно отражают динамику изменений в печени до и после декомпрессии. По данным ряда авторов (Логвинов А.С., Аруин И.А., 1985 г.; Серов В.В., Лапиш К., 1989 г.), считалось, что биопсия печени у больных с механической желтухой не показана. В ряде случаев эта процедура сопровождалась развитием тяжелых осложнений (кровотечение, желчетечение, перитонит и др.). Это удерживало многих авторов от изучения морфологии печени при механической желтухе.

В хирургической практике целесообразна дифференциальная диагностика холестаза, связанного с ЖКБ – холедохолитиазом, и холестаза опухолевого генеза. Тем более, что временная последовательность морфологических изменений при остром и хроническом холестазе на биопсиях печени не прослежена и в литературе недостаточно отражена, а морфология печени у больных с механической желтухой после декомпрессии в доступной нам литературе не описана. Нами исследовались операционные и пункционные биопсии печени, взятые у 187 больных с механической желтухой различной этиологии из межтерриториального центра хирургии печени и поджелудочной железы Белгородской областной клинической больницы. При этом выделены три группы больных с различными причинами механической желтухи (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика больных с механической желтухой

№ п/п	Нозология	Мужчин	Женщин	Всего
1	ЖКБ- холедохолитиаз	33	72	105
2	Опухоли ГПДЗ	24	46	70
3	Прочие заболевания	7	5	12
4	ВСЕГО:	64	123	187

Первые операционные биопсии забирались у больных с механической желтухой различной этиологии во время паллиативных операций, направленных на декомпрессию билиарного тракта или во время одноэтапных радикальных операций.

Повторные биопсии в 46 случаях проводились через 2-3 недели на втором этапе после декомпрессии во время радикальных операций (таблица 2). Среди опухолей ГПДЗ рак большого дуоденального сосочка встречался в 10 случаях; рак головки поджелудочной железы – в 15 случаях; рак дистального отдела холедоха – в 7 случаях; рак конфлюэнса желчных протоков (опухоль Клатскина) – 5 случаев

Опухоли ГПДЗ

Опухоли ГПДЗ	Случаев
Рак большого дуоденального сосочка	9
Рак головки поджелудочной железы	14
Рак дистального отдела холедоха	6
Опухоль Клатскина	5
ВСЕГО:	34

Операционные биопсии – кусочки печени диаметром около 0,5 см и пункционные биопсии – столбики длиной 1 см и диаметром 0,15 см, фиксировались в 10% нейтральном формалине, проводились по батаре в автомате АТ-4 и заливались в парафин. С каждого блока изготовлялось 20-25 срезов, срезы окрашивались для обзорного просмотра по общепринятой методике гематоксилином и эозином, для выявления коллагеновых волокон и соединительной ткани производилась окраска гематоксилин-пикрофуксином по методу Ван Гизона, проводилось гистохимическое исследование с берлинской лазурью на выявление железа по методу Перлса.

Морфологическая картина печени при механической желтухе, вызванной холедохолитиазом, характеризуется центрлобулярным холестазом. В случаях с механической желтухой легкой степени в гепатоцитах, звездчатых ретикулоэндотелиоцитах (ЗРЭ) и в желчных канальцах третьей зоны встречаются пылевидные и мелкозернистые включения билирубина. В других зонах печеночной долики включений билирубина не отмечается. Центральные вены и синусоиды спавшиеся. Портальные тракты обычного строения. При желтухе средней степени центрлобулярный холестаз более выраженный. Количество гепатоцитов и ЗРЭ, в которых определяются включения билирубина по сравнению с предыдущей группой увеличилось, включения выглядят не только в виде мелкой зернистости, но и в виде глыбок различной величины. Определяются отдельные гепатоциты полностью заполненные билирубином. В желчных канальцах третьей зоны также выявляются скопления билирубина. В гепатоцитах второй зоны прилежащих к третьей зоне появляются пылевидные включения билирубина. Гепатоциты 3 зоны с явлениями зернистой дистрофии, а в других отделах обычного строения. Просветы центральных вен и синусоидов спавшиеся. Портальные тракты обычного строения.

При исследовании биопсий печени при механической желтухе высокой степени отмечается резко выраженный холестаз третьей зоны с переходом на вторую. Большинство гепатоцитов и ЗРЭ заполнены включениями билирубина различной величины, отдельные гепатоциты этой зоны полностью имbibированы желчью, местами подвержены некрозу. Отдельные желчные канальцы этой зоны расширены с наличием стазов желчи и желчных тромбов. В области некротизированных гепатоцитов желчные канальцы разрушены и билирубин в виде мелких озерц находится в межклеточном веществе. В отдельных случаях, вокруг желчных озерц видны внутридольковые, мелкоочаговые воспалительные инфильтраты. Большая часть гепатоцитов второй зоны, также содержат включения билирубина различной величины. Цитоплазма гепатоцитов третьей зоны находится в состоянии зернистой, вакуольно-капельной и перистой дистрофии. Гепатоциты первой зоны обычного строения. Просветы центральных вен и синусоидов спавшиеся. В портальных трактах отмечается отек стромы, незначительные разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарная инфильтрация и начальные стадии пролиферации билиарного эпителия. Морфология печени при механической желтухе опухолевого генеза характеризуется центрлобулярным холестазом с переходом на вторую и первую зоны и развитием склеротических изменений в портальных трактах и перипортальных пространствах.

При микроскопическом исследовании биопсий с желтухой легкой степени отмечается центроlobулярный билирубиностаз с наличием желчного пигмента в гепатоцитах и ЗРЭ печеночной дольки в виде мелких и крупных включений в 3-ей и 2-ой зонах. Желчные каналы расширены, заполнены желчными тромбами. В портальных трактах отмечается незначительная гистиолимфоцитарная инфильтрация и отек стромы, в краевых зонах начальные проявления пролиферации билиарного эпителия. Центральные вены и синусоиды со сдавленными просветами. При желтухи средней степени в биопсиях печени отмечается выраженный билирубиностаз третьей и второй зон с переходом на первую. В большинстве гепатоцитов и ЗРЭ определяются крупно глыбчатые скопления билирубина. Отдельные клетки полностью заполнены желчью и подвержены лизису, с развитием желчных инфарктов с образованием желчных озер. Вокруг инфарктов развивается реактивное интраlobулярное воспаление в виде небольших групп лейкоцитов с примесью макрофагов. В гепатоцитах второй зоны видны мелкозернистые включения билирубина. В большинстве гепатоцитов всех зон преимущественно в третьей белковые дистрофии от зернистой до вакуольно-капельной. Портальные тракты отечные, расширенные с разрастанием соединительной ткани и гистиолимфоцитарной инфильтрацией, выходящей за пределы портальных трактов. В краевых зонах портальных трактов отмечается пролиферация билиарного эпителия и желчных протоков. Центральные вены и синусоиды спавшиеся, отдельные синусоиды несколько расширены, заполнены эритроцитами. В случаях с желтухой высокой степени виден резко выраженный билирубиностаз третьей и большей половины второй зоны печеночной дольки. Большинство гепатоцитов и ЗРЭ заполнены включениями билирубина различных размеров. Желчные каналы расширены, переполнены желчью или желчными тромбами. Видны мелкоочаговые некрозы печеночных клеток и желчные озера, вокруг которых видны скопления нейтрофильных лейкоцитов. Вокруг отдельных зон некрозов появляются группы регенерирующих гепатоцитов с крупными гиперхромными ядрами. Большинство гепатоцитов всех зон находятся в состоянии различных форм белковых дистрофий. В стенках центральных вен и в прилежащих синусоидах определяются разрастания молодой соединительной ткани. Большинство синусоидов спавшиеся, просветы отдельных синусоидов расширены. Портальные тракты расширены, перидуктально обширные разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарная инфильтрация. Видна выраженная пролиферация билиарного эпителия с образованием множества желчных протоков и так называемых ложных желчных ходов по всему пространству портального поля. Видны разрастания соединительной ткани выходящие за пределы портальных трактов, по ходу разрастаний отмечается выраженная гистиолимфоцитарная инфильтрация и скопления фибробластов. При исследовании биопсий этой группы отмечается диффузный холестаза с отложением желчных пигментов в гепатоцитах ЗРЭ во всех отделах печеночной дольки. Причем при более длительной желтухе холестаза отмечается и в первой зоне печеночной дольки. Многие гепатоциты заполненные желчью лизированы или подвержены апоптозу с развитием желчных инфарктов и перифокальных воспалительных инфильтратов. Вокруг инфарктов и в первой зоне печеночной дольки видны регенерирующие гепатоциты. Большинство гепатоцитов с явлениями зернистой, вакуольно-капельной и перистой дистрофии, вокруг центральных вен подвержены некробиозу. Центральные вены расширены, в их стенках разрастания соединительной ткани, переходящие на прилежащие синусоиды с развитием их капилляризации, их просветы спавшиеся, отдельные синусоиды расширены, заполнены эритроцитами. В портальных трактах обширные разрастания соединительной ткани с обильной гистиолимфоцитарной инфильтрацией далеко выходящей за пределы портальных трактов с образованием в отдельных случаях соединительно-тканых межпортальных перегородок. В случаях с холангитами в инфильтрате появляется большое количество нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, которые распространяются и на стенки желчных протоков. В портальных трактах отмечается выраженная пролиферация желчных

протоков и билиарного эпителия с формированием ложных желчных ходов. Таким образом, для острых желтух характерен центрлобулярный холестаз с блокадой желчными пигментами гепатоцитов и ЗРЭ со стазами желчи в желчных канальцах. Для хронических желтух характерно прогрессирование внутريدолькового холестаза с появлением желчных инфарктов и белковых дистрофий, вокруг которых развивается реактивное воспаление и появляются регенерирующие гепатоциты. В краевых зонах портальных трактов начинается пролиферация билиарного эпителия, развивается перидуктальный фиброз и появляется гистиолимфоцитарный инфильтрат. Для хронических рецидивирующих желтух характерен диффузный холестаз с преимущественным скоплением желчи в первой зоне. Также определяются желчные инфаркты излития желчи с образованием желчных озерц, вокруг которых определяются воспалительные инфильтраты и регенерирующие гепатоциты. Гепатоциты всех отделов долики находятся в состоянии различных видов белковых дистрофий с развитием некробиозов вокруг центральных вен. Центральные вены со склерозом стенок, который распространяется на прилежащие синусоиды их просветы большей частью спавшиеся. В портальных трактах и перипортально обширные разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарный инфильтрат с образованием в отдельных случаях межпортальных прослоек. По ходу портальных трактов выраженная пролиферация желчных протоков и билиарного эпителия формирующих ложные желчные ходы. При исследовании повторных биопсий у больных с острой желтухой легкой степени, взятых через 2-3 недели после декомпрессии, в печеночной долике отмечается почти полное исчезновение холестаза. Лишь в отдельных гепатоцитах вокруг центральных вен можно встретить мелкозернистые включения билирубина. Центральные вены и синусоиды полнокровные. Портальные тракты обычного строения.

При желтухе средней степени, вызванной холедохолитиазом, после декомпрессии через 2-3 недели отмечается значительное снижение холестаза третьей зоны и полное его исчезновение в других отделах печеночной долики. В первой зоне в гепатоцитах и ЗРЭ желчные пигменты находятся в виде мелкой зернистости. В желчных канальцах обычные скопления желчи. Отдельные гепатоциты центральной зоны с явлениями зернистой дистрофии, в других отделах печеночные клетки обычного строения. Центральные вены и синусоиды несколько расширены, заполнены эритроцитами. Портальные тракты обычного строения. При исследовании повторных биопсий у больных с высокой степенью механической желтухи отмечается значительное снижение холестаза во всех отделах печеночной долики. Однако в гепатоцитах и ЗРЭ центральной зоны видны отложения билирубина в виде крупно и мелкозернистых вкраплений. Во второй зоне видны пылевидные включения билирубина, а в гепатоцитах первой зоны включений желчных пигментов не обнаружено. В третьей зоне среди паренхимы печеночной долики видны единичные, мелкоочаговые воспалительные инфильтраты, состоящие из нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов. Центральные вены и синусоиды обычного строения. Перипортально встречаются группы регенерирующих гепатоцитов. В краевых зонах портальных трактов отмечается незначительная пролиферация билиарного эпителия. В группе больных с механической желтухой опухолевого генеза легкой степени отмечается значительное снижение холестаза во всех отделах печеночной долики, с полным его исчезновением во второй зоне. В 3 зоне билирубин в гепатоцитах и ЗРЭ в виде мелкой зернистости. Центральные вены и синусоиды полнокровные. В портальных трактах остается гистиолимфоцитарная инфильтрация. Во второй подгруппе через 2-3 недели после декомпрессии в повторных биопсиях печени отмечается значительное снижение билирубина в гепатоцитах и ЗРЭ. Билирубин в 3 зоне находится в виде мелкой и крупной зернистости, а во второй зоне в виде пылевидных вкраплений. Однако желчные тромбы в желчных канальцах остаются. Внутри долики встречаются мелкоочаговые воспалительные инфильтраты с преобладанием макрофагальных элементов. Вокруг воспалительных инфильтратов и в перипортальных отделах первой зоны видны

группы регенерирующих гепатоцитов. Большинство гепатоцитов 2–3 зон находятся в состоянии зернистой, перистой и вакуольно-капельной дистрофии. Центральные вены и синусоиды заполнены эритроцитами. В портальных трактах отмечается разрастания молодой соединительной ткани и гистиолимфоцитарный инфильтрат с примесью фибробластов. В краевых отделах портальных трактов видны вновь сформированные желчные протоки.

При исследовании повторных биопсий у больных с желтухой высокой степени через 2–3 недели после декомпрессии определяется снижение холестаза во всех отделах печеночной долики, однако включения желчных пигментов различной величины остаются во 2 и 3 зонах. В желчных канальцах встречаются желчные тромбы и микролиты. В области желчных инфарктов определяются мелкие прослойки молодой соединительной ткани, вокруг которых видны скопления макрофагов и фибробластов, а также группы регенерирующих гепатоцитов. Гепатоциты 2–3 зон в состоянии зернистой, перистой и вакуольно-капельной дистрофии. В центральных венах и прилежащих синусоидах произошел регресс соединительной ткани, их просветы несколько расширены полнокровны. В портальных трактах обширные разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарная инфильтрация. В отдельных участках видны перипортальные разрастания соединительной ткани, распространяющиеся в сторону соседних портальных трактов с наличием в них гистиолимфоцитарной инфильтрации. Остается выраженная пролиферация желчных протоков и билиарного эпителия с формированием ложных желчных ходов по всему пространству портального поля.

Через 2–3 недели после декомпрессии в повторных биопсиях печени этой группы больных отмечается снижение холестаза во всех отделах печеночной долики особенно в 1 зоне, в отдельных случаях отложений желчного пигмента в 1 зоне печеночной долики не обнаружено. Во 2 и 3 зонах билирубин в гепатоцитах и ЗРЭ находится в виде гранул различной величины. Желчные канальцы расширены частично заполнены желчными тромбами и микролитами. В цитоплазме гепатоцитов преимущественно в 3 зоне определяется зернистая и перистая дистрофии. В большинстве случаев стенки центральных вен и синусоидов обычного строения без разрастаний соединительной ткани, но в отдельных случаях в них определяется соединительная ткань различной степени зрелости. В различных отделах печеночной долики видны единичные участки мелкоочагового склероза, вокруг которых видны скопления фибробластов и пролиферирующих гепатоцитов. В перипортальных отделах определяются группы и узелки регенерирующих гепатоцитов. Паренхима печени особенно в 3 зоне с явлениями различных видов белковых дистрофий. Портальные тракты расширены, представлены разрастаниями соединительной ткани, которая в большинстве случаев проникает за пределы портальных полей и соединяется с прилежащими портальными трактами с формированием фиброза печени. По ходу разрастаний соединительной ткани видны обширные скопления гистиолимфоцитарных элементов. В случаях с холангитами в портальных трактах, кроме гистиолимфоцитарной инфильтрации определяется и густая лейкоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов, которая распространяется на стенки желчных протоков, однако гноя в просвете протоков не обнаруживается. Перидуктально определяется пролиферация желчных протоков и билиарного эпителия формирующего ложные желчные ходы. Таким образом, после декомпрессии через 2–3 недели в биопсиях печени всех больных происходит значительное снижение холестаза. В случаях с острыми желтухами структура печени практически полностью восстанавливается. В случаях с механическими желтухами опухолевого генеза после декомпрессии остаются рубцовые изменения в портальных трактах и в перипортальных пространствах. В тоже время, происходит регресс соединительной ткани в стенках центральных вен и синусоидов.

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Гэотар Медицина, 1999.
2. Логвинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М.: Медицина, 1985.

3. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1998.
4. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. – М.: Медицина, 1999.
5. Седов А.П. Рак проксимальных сегментов печеночного протока. Белгород. Изд. БелГУ, 2003.

УДК 616.12.008,46

АНАЛИЗ ПРИЧИН ПОВТОРНЫХ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ю.И. Афанасьев, Н.Е. Криволапова

Кафедра внутренних болезней №1 медицинского факультета БелГУ

Сердечная недостаточность — сложный клинический синдром, возникающий вследствие любой сердечной патологии и проявляющийся в виде ухудшения сократительной способности желудочков. Чаще всего сердечная недостаточность является результатом повреждения перикарда, миокарда, эндокарда или крупных сосудов. У 80-90% пациентов она обусловлена нарушением функции левого желудочка сердца.

В последнее десятилетие хроническая сердечная недостаточность (ХСН) привлекает к себе повышенное внимание кардиологов. Это связано с пятью основными причинами:

- 1) увеличением числа больных с ХСН;
- 2) плохим прогнозом заболевания;
- 3) увеличением числа госпитализаций из-за обострения ХСН;
- 4) неудовлетворительным качеством лечения;
- 5) ростом затрат на борьбу с ХСН. [2]

Статистика свидетельствует о неуклонном росте числа случаев ХСН во всех странах независимо от политической и экономической ситуации. Так, за последние 15 лет число госпитализаций с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз [9].

По самым оптимистическим подсчетам, к 2010 году прирост числа больных ХСН (корректированный по возрасту) достигнет 20%, т.е. через 10-20 лет каждый второй или третий пациент после посещения кардиолога (терапевта) будет покидать его кабинет именно с таким диагнозом. [13] Социальная и экономическая значимость ХСН определяется тем фактом, что в развитых странах затраты, прямо связанные с ХСН, составляют 2-3% всего бюджета здравоохранения [6, 7, 11], превышая таковые на лечение инфаркта миокарда и всех онкологических заболеваний вместе взятых, причем «львиная» доля этих средств – 70-80% составляют затраты на стационарное лечение декомпенсированных больных. [13]

Исследования последних лет показали [9], что 16% больных с ХСН имеют усиление признаков декомпенсации уже в первый месяц после выписки из стационара, а 37% – в течение первых 3 месяцев наблюдения. По данным В.Ю.Мареева, каждый 3-й госпитализируемый с диагнозом хронической сердечной недостаточности возвращается в стационар в течение месяца [9].

С точки зрения патофизиологии, при назначении медикаментозной терапии ХСН преследуется цель повышения эффективности работы сердечной мышцы за счет улучшения обмена веществ в миокарде; разгрузки сердца, расширения периферических сосудов; устранения избытка жидкости в организме; улучшения кровоснабжения скелетных мышц с целью повышения толерантности к физической нагрузке, ограничение образования в этих мышцах продуктов метаболизма, дающих импульс дальнейшему прогрессированию сердечной недостаточности; подавление гипе-

рактивности нейрогуморальных систем, прежде всего ренин-ангиотензивной и симпатoadреналовой. [3]

Разработана схема медикаментозного лечения, так называемый международный стандарт, с помощью которого в той или иной мере достигаются все эти цели. Эта схема включает комбинацию диуретика(ов), ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β -адреноблокатора. Причем возникает необходимость дифференциального подхода к лечению систолической и диастолической дисфункции миокарда. [2] По мнению ведущих кардиологов, применение и повсеместное распространение именно такого подхода к лечению будет способствовать снижению частоты повторной госпитализации и смертности от сердечной недостаточности.[3]

Для ведения больных с сердечной недостаточностью часто используют также специально разработанные программы, включающие в себя не только грамотно подобранную терапию, но и образование больных в вопросах правильного поведения, питания, самооценки своего состояния и корректировки терапии, а также частый контакт больного с врачом по телефону для подбора терапии. [5]

В нескольких зарубежных исследованиях, включая четыре рандомизированных клинических исследования (Take PRIDE; Dine CM. и соавт.; Varma S. и соавт.; Jaarsma T. и соавт.), доказана способность самолечения улучшать качество жизни пациентов и в два раза снижать потребность в повторных госпитализациях по сравнению с контрольной группой. [6]

Аналогичные данные получены российскими учеными. В исследовании, проведенном СР. Гиляревским и др., в группе больных, прошедших структурированное обучение, отмечена достаточно четкая тенденция к снижению потребности в ранних повторных госпитализациях, обусловленных усилением декомпенсации ХСН. В течение 3 месяцев она составила 2,8% от больных в группе вмешательства против 18,2% от больных контрольной группы. [5]. К подобным результатам пришла и другая группа российских ученых. При сравнении данных, полученных С В. Поляковым и М. Г. Глезером в течение 6 месяцев подобного вмешательства, с 6 месяцами, предшествующими ему, получено 85% уменьшения частоты госпитализаций, достоверное улучшение функционального класса недостаточности кровообращения и толерантности к физической нагрузке. [10]

Нами проведен выборочный ретроспективный анализ историй 250 больных, госпитализированных в кардиологическое отделение БОКБ с сердечной недостаточностью в период с 2002 по 2004г. Число лиц старше 60 лет составило 49%, из них старше 70 лет – 13%, старше 80 лет – 4%. Количество пролеченных женщин и мужчин оказалось примерно равным. Из числа госпитализированных половина (51%) имели группу инвалидности (76% – II группу, 16% – III группу, 8% -I группу), 11% из них составили одинокие люди или живущие отдельно от семьи.

Этиологическими факторами возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности являлись ИБС (20%) и артериальная гипертензия (32%). У 34% больных наблюдалось сочетание этих патологий. В 10% и 4% случаев зарегистрированы клапанные пороки сердца и кардиомиопатии различного генеза соответственно. Двое больных ранее перенесли инфекционный эндокардит. ИБС была представлена нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда и различными нарушениями ритма – 19%, 11%, 8% пациентов. Часто нестабильная стенокардия возникла на фоне повышенных цифр АД.

Основной причиной госпитализации у половины больных (52%) послужило нарастание явлений сердечной недостаточности. Чаще всего больные имели признаки высокой степени недостаточности кровообращения. По классификации Василенко-Стражеско НК I диагностирована у 30% пациентов, НК IIА у 58%, НК IIБ у 11%, НК IП у 1%; по NYHA – у 1% пациентов выявлена сердечная недостаточность IФК, у 44% -IIФК, у 49% – IIIФК, у 6% – IVOK.

В результате проведенного анализа установлено, что 17% пациентов никогда не обращались за медицинской помощью по поводу ХСН по месту жительства,

У 12,8% опрошенных пациентов причиной ухудшения клинической симптоматики при повторной госпитализации была отмена терапии, назначенной ранее им в стационаре. По данным С. В. Полякова и М. Г. Глезера в 50% случаев это связано с рекомендациями врачей поликлиник, а в 50% с невыполнением больными врачебных назначений. [10] Следует отметить, что во многом это обусловлено непониманием больными необходимости систематической терапии, но в ряде случаев и социальными причинами. Чаще всего неадекватная и несистематическая терапия относится к лицам, не входящим в категорию льготных, т.е. не имеющих инвалидности.

Многочисленные исследования, проводимые в странах Западной Европы и США, выявили, что низкая приверженность больных к лечению (НПЛ) отмечается не менее чем у 18-27% больных, достигает среди пожилых пациентов 50%, а по некоторым данным даже 90% [6, 12]. Более того, даже среди пациентов, приверженных лечению, зачастую наблюдаются те или иные отклонения от предписанного режима, например, при улучшении состояния они устраивают себе периоды «лекарственных каникул» («drug holidays»), прекращая на время прием лекарств. Считается, что отказ от выполнения врачебных рекомендаций чаще всего связан с неблагоприятными эффектами лекарственных средств, полипрагмазией, одновременным назначением нескольких препаратов, режимы приема которых не совпадают, нежеланием больных «искусственно» изменить привычки и поведение, которые практически никогда не ощущаются ими, как дискомфорт или неудобство [8,12,13].

По мнению Nanumanthu et al. (1997) и Беленкова В.Ю. (2001), увеличение частоты госпитализаций обусловлено тем, что лечение этой категории больных часто проводится врачами, которые не являются специалистами (экспертами) в области сердечной недостаточности. [2] Они оказывают помощь на субоптимальном уровне, что выражается, в частности, использованием недостаточных доз лекарственных препаратов. Полученные нами результаты полностью согласуются с этими выводами.

Дальнейший анализ установил, что основными средствами, применяемыми для лечения исследуемой выборки больных с ХСН на амбулаторном этапе, служат ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (35%), за ними следуют мочегонные (26%), нитраты и бета-адреноблокаторы (по 23%). Антагонисты кальция получают 15% больных, антиагреганты- 11%, гликозиды – 10%, амиодарон – 8%. Полученные сведения несколько не совпадают с результатами других аналогичных исследований. По данным Гиляревского СР. за 1997г. амбулаторно 70% больных получали нитраты, 24% – мочегонные и бета-адреноблокаторы, 2% – гликозиды. [5]. Из числа больных, госпитализирующихся в кардиологические отделения, получали и АПФ – 31,1%, в терапевтические отделения – их было существенно меньше – около 15%.

В последние годы прогрессирование ХСН связывают также с изменением иммунной активности и системным воспалением, проявляющимися на поздних стадиях нарушения гемодинамики.[1,4]. Поэтому актуальность при лечении ХСН приобретает назначение иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии. Однако при назначении лечения антиоксиданты и энтеросорбенты используются крайне редко (4%).

Такая же ситуация имеет место и в отношении гипохолестеринемических препаратов. Из 35 пациентов, страдающих дислипидемией, лечение статинами получал только один.

Отрадно отметить, что гипотензивную терапию теперь можно считать в большей мере соответствующей современным требованиям. Количество больных, принимающих адефлан и кристепин в 2004 г, составило 3,6% против 15% в 1997 году.

В результате проведенного анализа установлено, что систематическое лечение ХСН проводится у 85% больных, причем среди них преобладают те, кто получает

тройную терапию (35%). Два препарата одновременно принимают 27% больных, четыре – 12%, пять – 3%, шесть – 1%. Монотерапия применяется у 23% пациентов.

По нашим данным, число больных, госпитализированных повторно в течение одного календарного года, достигало 23%, частота госпитализаций колебалась от 1 до 4 раз в год и в среднем на всех опрошенных в год она составила 1,2 раза. Эти показатели в 3 раза ниже, чем данные за 1997 год, полученные московскими учеными в аналогичном исследовании (23% против 64,4%, с частотой госпитализаций от 1 до 6 раз, средний показатель 2,6 раза), и практически идентичны показателям западных стран. [10]. Так, по данным штата Нью-Йорк, среди 42731 человека частота повторных госпитализаций в 1998-1999 гг. была равна 21%. Все это может свидетельствовать об улучшении качества оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе. Однако, сопоставимость результатов в данном случае не может быть корректной, поскольку в наших исследованиях проводился анализ выборочных историй болезни.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об улучшении обстановки в нашем регионе относительно качества оказания амбулаторной помощи больным с ХСН. Однако следует отметить все еще низкую приверженность медикаментозной терапии пациентов с ХСН, что во многом обусловлено непониманием больными необходимости систематической терапии, а также социальными причинами.

Отсюда вытекает необходимость разработки новых подходов в организации помощи больным с ХСН. Во-первых, требуется разработать эффективные меры профилактики и лечения ИБС и АГ, являющихся главными этиологическими факторами возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности. Во-вторых, в профилактические мероприятия следует внести элементы терапевтического обучения пациентов с целью привития навыков самолечения и самоконтроля. В-третьих, учитывая актуальность соблюдения принципов преемственности лечения на различных этапах оказания медицинской помощи, необходимо проведение мероприятий по совершенствованию знаний врачей, занимающихся лечением больных с ХСН. Это позволит сократить необходимость в стационарном лечении, в том числе в повторных госпитализациях, и перенести наибольший вес помощи на амбулаторное звено.

Литература

1. Беленков, КХ Н., Агеев, Ф. Т., Мареев, В. Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Консилиум-медикум. – 2000. – т.1. – №4. – С. 10-14.
2. Беленков, Ю. Н., Мареев, В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. – М.: Медицина, 2000. – 266с.
3. Воронков, Л. Г. Сердечная недостаточность — проблема современности / Л. Г. Воронков // Здоровье Украины. – 2002. – № 9. – С. 9-10.
4. Воронков, Л. Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром / Л. Г. Воронков // Укр. терапевт, журн. – 2001. – № 1. - С. 17-20.
5. Гиляревский, С. Р. и др. Влияние терапевтического обучения больных с хронической сердечной недостаточностью на качество их жизни и потребность в ранних повторных госпитализациях / С. Р. Гиляревский // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2001. - №2(4)-С.186-189.
6. Гиляревский, С. Р., Орлов, В. А., Середенина, Е. М. Самоконтроль и самолечение больных с хронической сердечной недостаточностью: границы эффективности и безопасности / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов, Е. М. Середенина // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2002. – №3(5). – С. 237-244.
7. Гиляревский, С. Р., Орлов, В. А., Сычева, Е. Ю. «Экономичные стратегии» лечения в кардиологии / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов, Е. Ю. Сычева // Российский кардиологический журнал. – 2002. – №38(6). – С.5-15.
8. Калинина, А. М. Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертонией. Качество жизни / А. М. Калинина // Медицина. – 2003. – №2. — С. 78-82.
9. Мареев, В. Ю. Фармакоэкономические аспекты терапии хронической сердечной недостаточности / симпозиум «Сложные и нерешенные вопросы лечения сердечнососудистых заболеваний» / В. Ю. Мареев.- Электрон, изд. – М., 2004. – Режим доступа к изд.: <http://www.expo.rasmedserv.com>. – Систем, требования: IBM PC; Internet Explorer.
10. Поляков, С. В., Глезер, М. Г. Необходимость совершенствования оказания помощи больным

пожилого возраста с недостаточностью кровообращения / С. В. Поляков, М. Г. Глезер // Клиническая геронтология – 1999. – т.5 – №3. – С.3-7.

11. Раков, А. А., Хохлов, А. Л., Федоров, В. Н. и др» Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных / А. А. Раков, А. Л. Хохлов, В. Н. Федоров и др. // Качественная клиническая практика. – 2003. – №2. – С.40-43.

12. Сыркин, А. Л., Полтавская, М. Г., Дзантиева, А.И. и др. К проблеме реабилитации больных сердечной недостаточностью (аспекты низкой приверженности лечению) / А. Л Сыркин, М. Г. Полтавская, А. И. Дзантиева и др. // Сердце. – 2003. – №2. – С.72-77.

13. Якушин, С. С, Никулина, Н. Н., Зайцева, Н.В. и др. Эффективность терапевтического обучения и амбулаторного наблюдения больных с ХСН III-IV ФК: клинические и инструментальные показатели / С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, Н.В. Зайцева и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. – №5(5) – С.35-38.

УДК 616.34.053.36

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ГОРОДСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ Г. БЕЛГОРОДА

А.В. Болдырев, Е.А. Черных

Острые кишечные инфекции (ОКИ) устойчиво занимают одно из ведущих мест среди всех инфекционных заболеваний в педиатрической практике, что определяет их актуальность. Несмотря на значительные успехи в изучении эпидемиологии, клиники и патогенетических особенностей острые кишечные инфекции, диагностические возможности в целом таковы, что этиология 50-60% диарейных заболеваний остается нерасшифрованной. Значительная доля среди ОКИ принадлежит вирусным диарейам. По данным международной статистики с вирусным поражением связывают 50-80% диарей у детей. В России этиологическое подтверждение находят в основном ротавирусный гастроэнтерит, частота которого в заболеваемости острых кишечных инфекций колеблется от 7-35%, а среди детей в возрасте до 3-х лет превышает 60%. Динамика заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом в Белгороде свидетельствует о выраженном росте регистрации заболевания, что обусловлено во многом улучшением диагностики ротавирусной инфекции.

Помимо ротавирусов вирусные диареи человека обусловлены такими инфекционными агентами, как аденовирусы, астровирусы, калицивирусы, коронавирусы и другие. Вирусы Norwalk, относящиеся к калицивирусам, в развитых странах вызывают около 30% вирусных диарей. Список вирусных агентов, вызывающих кишечные расстройства, постоянно растет: недавно в результате многолетней работы группы ученых из Канады он пополнился торовирусами человека. Клиника торовирусной инфекции характеризуется, главным образом, симптомами гастроэнтерита, который развивается через 24 часа после инфицирования.

Разнообразие вирусных этиологических агентов, вызывающих диарею у детей, трудности их лабораторной диагностики определяют необходимость выявления особенностей клинического течения вирусных диарей различной этиологии, что способствует выбору рациональной тактики терапии.

Цели и задачи:

- выявление роли вирусных гастроэнтеритов в стадии острых кишечных инфекций детей Белгородской области;
- определение клиничко-эпидемиологических особенностей течения вирусных диарей по материалам ГИБ;
- совершенствование диагностически-лечебных мероприятий в плане вирусных диарей с учетом их клиничко-эпидемиологических особенностей.

Материалы и методы.

Проведено клинико-лабораторное обследование 854 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, поступивших в течение 10 месяцев 2004 г. в стационар с синдромом гастроэнтерита. Из них у 301 детей (35.3 %) была подтверждена вирусная этиология острой кишечной инфекции.

Этиологическая диагностика вирусной диареи осуществлялась с использованием комплекса вирусологических и бактериологических методов. Диагноз ротавирусного гастроэнтерита подтверждали методом иммуноферментного анализа (ИФА), где выделяли ротавирусный антиген в копрофильтратах. Исследования проводили в первые дни госпитализации.

С целью исключения бактериальной этиологии ОКМ всем детям проводилось бактериологическое исследование фекалий путем посева на питательные среды полукочувательным методом с оценкой качественного и количественного состава микрофлоры. Кроме того, использовалась реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с определением титра антител к различным микроорганизмам в сыворотке крови. Проводился анализ общего анализа крови, копрограмм.

Исследуемая группа детей получали антибактериальную терапию в 30% случаев, препараты нитрофуранового ряда в 60% случаев, энтеросорбенты в качестве патогенетической терапии в 10%.

Результаты и их обсуждение

Анализ этиологической структуры заболевания с синдромом гастроэнтерита выявил 553 случая бактериальной и 301 случай вирусной инфекции. Сальмонеллез составил 87 (10%) случаев, дизентерия 91 (10.7%), стафилококковая инфекция, цитробактериальный гастроэнтерит, энтеробактериальный 189 (22%). Ротавирусы были выделены у 207 (204,3%) больных, аденовирусы 4 (0.5%), диагноз ОРВИ с кишечным синдромом выставлен 90 (10.5%) больных детей. Невыясненной осталась природа 91 (10.7%) заболеваний, сопровождающихся гастроэнтеритом.

Анализ возрастной структуры детей, больных вирусом диареи, показал, что наиболее подвержены вирусному воздействию дети первых трех лет жизни.

Больные до 1 года составили 35.5%, 1-3 лет 31% обследованных. Дети, переносившие вирусные диареи в возрасте 4-7 лет и 8-14 лет, составили соответственно 23.5 и 10%.

Половая структура детей с вирусными диареями выглядит следующим образом: девочки 54%, мальчики 46%.

В результате лабораторных исследований было установлено ведущее этиологическое значение ротавирусной инфекции в структуре вирусных диарей у детей. Ротавирус выявлялся у 69 % всех детей с вирусными диареями. Аденовирусная инфекция диагностирована у 1.3 %, этеровирусная у 1% больных, герпесвирусная у 0.3%, ОРВИ у 2 %.

Ротавирусная инфекция регистрировалась в течение всего года, но чаще ротавирус выделялся зимой и весной, точнее в феврале, марте, апреле месяце, а аденовирусная инфекция отмечалась лишь в осеннее время, точнее в сентябре-октябре, ОРВИ преимущественно зимой (январь-февраль).

Анализ основных клинических симптомов гастроэнтерита у детей в зависимости от выявленного вирусного агента показал, что наиболее тяжело заболевание протекало при ротавирусной инфекции. Больные госпитализировались с выраженной интоксикацией в 80 % случаев. Повторная рвота наблюдалась у 76 % детей. Многократный жидкий стул у 68% детей.

Продолжительность острого периода составляла 5.7 ± 1 дня. Максимально температура поднималась на 2-3 день до 38.4°C .

Диарейный синдром при ротавирусном поражении кишечника был самым продолжительным (3-6 дней) и выраженным. Характеризовался многократным водянистым стулом без патологических примесей. Потери жидкости со рвотой и стулом приводили

к развитию эксикоза у 82 % детей.

При аденовирусной инфекции отмечались выраженные симптомы интоксикации, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей – ринит, фарингит, конъюнктивит в течение 7-8 дней. Температура тела достигала 39.1 °С, нарастая к 4-5 дню от начала заболевания. Для аденовирусной инфекции характерным симптомом можно считать боли в животе, на которые жаловались 75% детей. Многократный водянистый стул до 10-12 раз отмечался в первые 3-е суток заболевания, затем становился реже, сохраняя жидкий характер в течение 4-5 дней.

Проявление гастроэнтерита при ОРВИ продолжались 3-4 дня. Рвота до 5 раз в сутки длилась 2-3 дня, диарейный синдром до 6 раз в день 3-4 суток. Лихорадка до 39.2 °С держалась 4-5 суток вместе с симптомами интоксикации.

Вирусные гастроэнтериты в ассоциации с бактериальной инфекцией протекали тяжелее и более длительно, чем моноинфекции, что указывает на возможный синергизм вирусных и бактериальных агентов. В результате вирусного воздействия происходит снижение иммунорезистентности организма, нарушаются процессы переваривания и всасывания. Кроме того, вирусные инфекции способствуют появлению на энтероцитах новых рецепторов для взаимодействия эпителиальных клеток с бактериями. Все это создает условия для нарушения микробиоциноза кишечника активация условно-патогенной микрофлоры и развития сопутствующего бактериального процесса. Вирусно-бактериальные ассоциации при ротавирусном гастроэнтерите встречались в 16% случаев.

Заключение и выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о многообразии циркулирующих вирусных агентов, вызывающих острую диарею у детей, среди которых доминирующее место принадлежит ротавирусам.

2. Высокий процент ОКИ невыясненной этиологии предопределяет необходимость улучшения лабораторной диагностики ОКИ, особенно вызванной вирусными агентами, внедрения в практику просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) фекалий, позволяющей по морфологическим признакам выявить широкий спектр вирусных агентов.

3. Вирусные диареи различной этиологии имеют определенную сезонность. Для ротавирусной инфекции это весенне-зимний период, для аденовирусной инфекции – осеннее время, для ОРВИ с кишечным синдромом – зима.

4. Наиболее тяжелое клиническое течение среди вирусных диарей у детей с выраженной интоксикацией, повторной рвотой, частым жидким стулом, эксикозом, длительным острым периодом характерно для ротавирусной инфекции.

5. Достаточно часто вирусные гастроэнтериты, снижая резистентность организма, создают условия для реализации бактериальной инфекции. А ассоциированные вирусно-бактериальные инфекции протекают тяжелее и длительнее моноинфекций.

6. Ввиду сложности лабораторной диагностики, ограничения технических возможностей, в работе отсутствуют данные по выделению торовирусов, вирусов группы Norw, которые дополнили бы этиологическую структуру изучаемой патологии.

Литература

1. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. Спб.: Лань, 2000.
2. Воротынцева Н.В. Терапия острых кишечных инфекций у детей. Педиатрия, 1995. №2, с.9-11
3. Горелов А.В., Плоскирева А.А. Совершенствование диетотерапии детей первого года жизни, больных тяжелыми формами острых кишечных инфекций // Инфекционные болезни. – 2003. – №1, с.4-7
4. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Диареи у детей. М.: Дрофа, 2001.
5. Кабаева А.Ж. Актуальные вопросы кишечных инфекций. Ташкент, 1990.
6. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии. Спб.: Пасмар, 1998-2000.

7. Мазанкова Л.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.П. Осмотическая диарея у детей и принципы патогенетического лечения // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – №4, с.13-16
8. Милютин Л.Н. Клинические особенности современного сальмонеллеза, вызванного *S. Enteritidis* у детей // Инфекционные болезни. – 2003. – №1, с.3-5
9. Милютин Л.Н., Горелов А.В., Воротынцева Н.В. Диагностика и комплексная терапия острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 1999.
10. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Сироткин А.К., Аксенов О.А., Кветная А.С. Вирусные диареи у детей: особенности клинического лечения и тактика терапии // Детские инфекции. – 2003. – №3, с.4-6
11. Харченко Г.А., Буркин А.В. Кишечные инфекции у детей раннего возраста. – Астрахань, 2000. – 257 с.

УДК 612.4

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС ОРГАНИЗМА И ФУНКЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

В.Н. Легкий

Кафедра патологии медицинского факультета БелГУ

Введение

Известно, что особая роль в резистентности принадлежит функциональной активности желез внутренней секреции. Так, если деятельность нервной системы обеспечивает пусковое и корригирующее влияние, то гормональные изменения, будучи вторичными, оказывают сильное длительное воздействие на обменные процессы, деятельность самой нервной системы, на весь организм в целом, участвуя, таким образом, в формировании общей реактивности и резистентности (1).

Нарушение функции надпочечников, особенно коркового слоя, изменяет приспособительные возможности организма при действии на него патогенных раздражителей (2). Однако, функциональное состояние коры весьма лабильно и может изменяться под влиянием различных патогенных факторов, способных вызвать физиологическую ее гипер- или гипofункцию. Имеет значение характер питания, температура окружающей среды, освещенность, барометрическое давление воздуха, сезон года (3). Характер функции коры надпочечников меняется также при некоторых физиологических состояниях: физиологическом ритме синтеза половых стероидов, половом созревании, старении, беременности, кормлении грудью и др. (4).

Тесные взаимоотношения между деятельностью надпочечников и состоянием организма появляются после возникновения острого воспаления, при котором мобилизация защитных сил организма требует достаточной функции как мозгового, так и коркового слоев надпочечников.

При длительном введении стероидов и их синтетических аналогов в лечебными целями также возникает стойкое нарушение функции коры надпочечников (5). Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями показано разнообразие морфофункциональных изменений в организме после введения глюкокортикоидов, зависящее от вида препарата, дозы, схемы назначения его.

При введении дексаметазона внутрь 1 раз в сутки в течении месяца крысам и морским свинкам в дозе 0,5, 1 и 2 мг/кг отмечалось снижение массы тела. Выраженность изменения данного показателя зависела от дозы препарата и в меньшей степени наблюдалась при применении в дозе 0,5 мг/кг (8). Масса тела беременных крыс, которым вводили перед родами, начиная с 16-17 дня беременности, 1 раз в день дексаметазон внутримышечно в дозе 400 мг/кг, достоверно уменьшалась (9).

Введение гидрокортизона через 2 часа вызывало значительную лейкопению, которая усиливалась к 24 час, сохранялась к 3 сут и затем постепенно исчезала к 14 сут. В лейкоцитарной формуле во все сроки исследования преобладали нейтрофилы, и тем не менее, абсолютное количество нейтрофилов в крови резко снижалось (10). Дексаметазон

зон введенный интактным собакам внутримышечно в дозе 0,1 мг/кг, через 10 час вызвал увеличение общего количества лейкоцитов, относительный и абсолютный нейтрофилез, эозино-, – лимфопению, повышение активности пероксидазы, снижение уровня фосфолипидов в нейтрофилах (11).

Для изучения влияния глюкокортикоидов на фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов беспородным мышам самцам вводили гидрокортизон-ацетат 25 мг/кг подкожно через день 8 сут. Было обнаружено, что глюкокортикоиды угнетали взаимодействие нейтрофильных гранулоцитов с клетками гриба. Процент фагоцитирующих гранулоцитов снижался в 2,9 раз, фагоцитарное число в 1,8 раз (12).

В костном мозге после введения гидрокортизона вслед за стадией повышения абсолютного числа эозинофилов наступало их снижение, обусловленное торможением их образования (13), количество лимфоидных клеток снижалось (14), существенного влияния на ультраструктуру миелобластов, нейтрофильных промиелоцитов не отмечалось. Отмечалось, однако, уменьшение зрелых форм гранулоцитов в костном мозге.

При исследовании влияния дексаметазона на костный мозг получены противоречивые данные. По мнению одних авторов (15), на костномозговое кроветворение дексаметазон практически не влияет. По другим данным, инъекции дексаметазона мышам приводят к снижению числа лимфоидных, миелоидных колоний (16). Введение белым крысам внутрь препарата приводило к повышению содержания нейтрофильных метамиелоцитов при малых изменениях нейтрофилов на других стадиях. Количество эозинофилов и лимфоцитов в костном мозге уменьшалось. Отмечено, что эффект значительно зависит от дозы препарата. В костном мозге после введения глюкокортикоидов отмечалось резкое угнетение резервных возможностей костно-мозгового пула нейтрофилов (17).

Если учесть факт, что только глюкокортикоиды применяются для терапии свыше 50 различных заболеваний, а они способны вызвать полное и длительное подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с уменьшением базального содержания кортикотропин-рилизинг-гормона (6), то нетрудно допустить, что количество лиц, страдающих в той или иной степени выраженной недостаточностью коры надпочечников не так мало, как могло бы показаться на первый взгляд. Такие люди сохраняют относительную трудоспособность, и у них могут возникнуть острое воспаление различной этиологии, травмы. Часто травмы как мирного, так и военного времени сопровождаются ожогами различной степени тяжести. При остром воспалении организм побуждается к интенсивной перестройке своих функций, особенно тех, которые были нарушены им. Методы современной терапии воспаления и ожоговой болезни, в частности, направлены на ликвидацию этих нарушений. Однако, несмотря на то, что эти методы разработаны детальнейшим образом, в этом случае, как и при других патологических состояниях, имеется некоторая схематичность, не всегда достаточный учет индивидуальных особенностей больного, его специфической реактивности (7). Принцип патогенетической, научно обоснованной терапии диктует максимально возможную индивидуализацию при лечении больных. Поэтому весьма важное значение имеет прогнозирование возможных особенностей реактивности в каждом конкретном случае, выяснение у больного или пострадавшего особенностей физиологического состояния, которые могли бы изменить его общую реактивность, придать особые черты течению его заболевания.

Экспериментальная часть

Целью работы являлось установление характера изменений функции лейкоцитов при введении дексаметазона.

Опыты проводили на белых крысах линии Вистар обоего пола массой тела от 180 до 220 г. Всего в работе было использовано 120 крыс, из которых 60 служили контролем.

Крыс содержали в отдельных клетках в условиях одинакового режима и питания.

Они получали стандартный корм и, в обязательном порядке, пшеницу, хлеб, мясо, овощи, а летом траву. Температура воздуха в помещении колебалась в течение года в пределах от 18 до 22 градусов по Цельсию. Все исследования производили у животных на тощак.

Водили дексаметазон фирмы Орион-Фармацевтика (Финляндия) при помощи желудочного зонда на растворе крахмала ежедневно на протяжении 10 сут в 9-00 утра. Подбор дозы препарата осуществлялся у 30 животных контрольной группы, применялись дозы 1; 1,5; 2 мг/кг массы тела. Введение доз 1,5; 2 мг/кг массы тела приводило к гибели 60% крыс на 9-10 день.

Дексаметазон в 35 раз активнее кортизона, терапевтическая доза кортизона для белой крысы – 20 мг/кг подкожно. Смертельная доза кортизона экспериментальным животным – 0,1 – 0,15 г/кг внутрь. Следовательно, применявшаяся доза дексаметазона – 1 мг/кг является максимально эффективной терапевтической дозой. Крысы контрольных серий получали плацебо.

Определение фагоцитарной активности гранулоцитов проводилось по методу Е.А.Кост и М.И.Стенко. В качестве тест-микроба применена стафилококковая вакцина (лабораторный штамм №209). Определяли количество фагоцитирующих гранулоцитов и фагоцитарный индекс по Райту. Фагоцитарную емкость крови оценивали по суммарному эффекту поглощения.

После введения дексаметазона в течение 10 сут гибели животных в опытной группе не отмечалось. Выявлено уменьшение их двигательной активности, шерсть теряла блеск, снижался тонус скелетной мускулатуры. Масса тела снижалась статистически достоверно. Ректальная температура также статистически достоверно снижалась, аналогичные изменения отмечались кожной температуры.

Количество лейкоцитов в единице объема крови после введения препарата не перенесало изменений по сравнению с контрольными значениями, однако процентное содержание гранулоцитов в опытной группе статистически достоверно увеличивалось, а агранулоцитов – уменьшалось. Абсолютное содержание грануло- и агранулоцитов изменялось аналогично процентному отношению при статистически достоверной разнице между группами.

После курса введения дексаметазона процентное содержание фагоцитирующих гранулоцитов практически не изменилось. Отмечено незначительное увеличение количества фагоцитирующих клеток при достоверном изменении фагоцитарной активности гранулоцитов. Так, фагоцитарный индекс снизился по сравнению с контролем. Тем не менее, суммарный эффект поглощения у животных статистически достоверно возрос по сравнению с контролем за счет увеличения абсолютного числа гранулоцитов.

Таким образом, после 10-дневного введения дексаметазона в дозе 1 мг/кг у животных опытной группы выявлено статистически достоверное увеличение относительного и абсолютного содержания гранулоцитов, уменьшение количества агранулоцитов, увеличение суммарного эффекта поглощения, снижение фагоцитарного индекса.

Обсуждение

Известно, что дексаметазон при введении в организм обладает специфической активностью глюкокортикоидов – влияет на белковый обмен, имеет иммунодепрессивное действие. Выраженность нарушений зависит от дозы препарата. В наших опытах 10-дневный курс введения дексаметазона в дозе 1 мг/кг приводил к уменьшению массы тела животных по сравнению с контрольными значениями. Аналогичные данные получены при многочисленных исследованиях другими авторами. По данным одних авторов введение дексаметазона приводило к увеличению общего количества лейкоцитов, относительному и абсолютному нейтрофильному лейкоцитозу, лимфопении. Авторы вводили дексаметазон внутримышечно, однократно в дозе 0,1 мг/кг собакам. По другим данным, при введении глюкокортикоидов в умеренных дозах развивается нейтрофильный лейкоцитоз, при введении высоких доз – абсолютная нейтропения. Наши данные

свидетельствуют о незначительном, статистически недостоверном уменьшении количества лейкоцитов, абсолютном и относительном нейтрофильном лейкоцитозе, относительной и абсолютной лимфопении после приема дексаметазона.

В результате применения дексаметазона в наших опытах количество фагоцитирующих гранулоцитов не изменилось, суммарный эффект поглощения увеличился, составлял 230% от контрольного, очевидно за счет абсолютного нейтрофилиза. Фагоцитарный индекс уменьшался на 40% по отношению к контролю, что совпадает с данными ряда исследователей, применявших глюкокортикоиды многодневными курсами.

Литература

1. Розен В.Б. Основы эндокринологии. – М.: Высш.школа. – 1980. – 344 с.
2. Панин Л.Е., Третьякова Т.А., Русских Г.С. // Механизмы адаптации гомеостатических систем при действии на организм субэкстремальных и экстремальных факторов. – Новосибирск, 1980. – С.18-33.
3. Белова Э.С., Миртусунова С.З., Ниязова Ш.Х. // Физиология экспериментальных состояний и индивидуальная защита человека: Тез. Докладов I Всесоюзной научн.конференции. – М., 1982. – С.57-58.
4. Рыжавский Б.Я. Постнатальный онтогенез коркового вещества надпочечников. – Новосибирск, Наука, 1989. – 133с.
5. Неженцев М.В., Тимченко В.М. // Вопр. Охраны материнства и детства. – 1988. – № 2. – С.59-62.
6. Лобов В.В., Конвай В.Д., Лукошкин А.В. //Фармакология и токсикология. – 1990. – №1. – С.53-54.
7. Чекман И.С. // Медицинская газета. – 1995. – № 1-2. – С.10.
8. Гриненко Г.С., Алтухова Л.Б., Гуськова Т.А. // Хим. Фармац.журн. – 1987. – № 3. – С.373-375.
9. Дмитриева Н.В. // Гормональный статус беременной, плода и новорожденного в норме и при патологии: Респ.сб.научн.трудов. – М., 1985. – С.123-125.
10. Маянский Д.И., Макарова О.П. // Бюлл.эксперим.биологии и медицины. – 1989. – № 12. – С.730-732.
11. Лобов В.В., Тагильцева М.П., Поспелов В.С. Патол.физиология и эксперим.терапия. – 1991. – № 4. – С.14-17.
12. Пахомова Е.Н.,Полякова М.Н., Быков В.Л. //Журн.микробиологии и эпидемиологии. – 1991. – № 2. – С.66-68.
13. Бутенко З.А., Зак К.П., Величко В.Н. и др. // Физиол.журн. – 1980. – № 3. – С.317-323.
14. Величко В.И. // Гематология и переливание крови. – 1985. – Вып.20. – С.58-63.
15. Березина Т.А., Утешев Б.С., Бабичев В.А. // Фармакология и токсикология. – 1979. – Т.42. – № 5. – С.537-541.
16. Ромашко О.О. // Гематология и трансфузиология. – 1985. – Т.30. – № 11. – С.41-45.
17. Сазонова Т.А., Кулагина И.В., Гольдберг В.Е. / Акт. проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. – Томск, 1987. – Т.III. – С.109-112.

УДК 616.34.014.03

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

С. Ю. Шевцова, А.В. Болдырев

Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), финалом которой является развитие синдрома приобретенного иммунного дефицита (СПИДа), стала печальным явлением российской действительности, с которым приходится сталкиваться врачу любой специальности.

Общее количество зарегистрированных людей с ВИЧ в Российской Федерации 860 тысяч, они зарегистрированы практически во всех субъектах РФ, только в 2004 году их количество превысили 290 тысяч. Несмотря на это с 2003 года отмечается небольшая тенденция к снижению случаев выявления. Увеличивается летальность к группе людей с ВИЧ. Ежедневно в Москве выявляется 40 человек с ВИЧ, на учет становятся 8-10 человек. Среди инфицированных на первое место выходит половой путь передачи. До настоящего времени еще не разработаны методы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции. Многие ВИЧ-инфицированные умирают так и не заболев СПИДом.

Темпы различия эпидемий на административных территориях РФ различны. Наименее тревожная ситуация складывается в Дальневосточном и Южно Федеральных округах. На остальной территории страны отмечают мозаичное распределение зон с низким и высоким уровнем инфицированности. Стремительное распространение ВИЧ-инфекции в основном происходит среди внутривенных потребителей психоактивных веществ.

Клиническая картина болезни, обусловленная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) становится все сложнее. Помимо симптоматики, характерной для СПИДа, наблюдается проявление инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. По предварительным оценкам, СПИД ежегодно развивается у 2-8% инфицированных лиц, и пока этот показатель не снижается. Вызываемая ВИЧ болезнь протекает в 5 этапов, которые отмечаются не у всех зараженных: острая стадия заболевания, латентный период, персистирующая генерализованная лимфаденопатия, ассоциируемый со СПИДом симптомокомплекс (преСПИД) и собственно СПИД.

В последние годы город Белгород занимает одно из первых мест среди городов РФ по приросту населения. Это во многом связано с миграцией в город из других областей и краев (Украина, Средняя Азия, Сибирь и другие).

По данным областного центра по борьбе со СПИДом, на июль 2004 года в Белгородской области зарегистрировано 328 ВИЧ-инфицированных. Только за 9 месяцев 2004 года на территории области зарегистрировано 88 случаев ВИЧ-инфекции, в том числе 61 среди постоянных жителей Белгородчины (из них 29 ВИЧ-инфицированных мужчин и 32 женщины, 7 из которых беременные).

В нашем регионе на 100 тысяч населения приходится 29,8 ВИЧ-инфицированных, что на 10% ниже общероссийского показателя. 70% заразившихся – молодежь от 15 до 29 лет, в прошлом году эта категория составляла среди заболевших 57,9%. Из всех зарегистрированных 64% заразились половым путем, 34,9 – при внутривенном введении наркотиков, 16% – дети, рожденные от инфицированных матерей. Если сравнивать с прошлым (2003 годом), заболеваемость выросла в 22 раза. Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы практически во всех районах области, однако наиболее высокие показатели заболеваемости населения – в Прохоровском, Борисовском, Корочанском, Белгородском районах и городе Старый Оскол.

В городской инфекционной клинической больнице им. Е.Н.Павловского (в г.Белгороде) за 2003-2004 год прошло 20 больных с ВИЧ-инфекцией. Из них 12 случаев в 2003 году, двое из них умерли, двое больных госпитализировались по три раза за год. В 2004 году было 8 госпитализаций.

В 2003 году больных с ВИЧ IIБ стадии – 1 человек, IIВ стадии – 1 человек, IIIА стадии – 1 человек, IIIВ стадии – 3 человека (двое из них госпитализировались по три раза за год), IVА стадии – 1 человек, IVВ стадии – 1 человек. Все заразившиеся, в прошлом или настоящем наркоманы, что говорит о том, что здесь возможен внутривенный путь передачи (через иглу). Возраст больных от 21 до 59 лет. В основном это люди от 30 до 37 лет, 6 мужчин и 2 женщины. У одного больного ВИЧ был выявлен накануне госпитализации, у всех остальных в период с 1992 года по 2003 год. Характерные для этих больных вторичные заболевания: хронический гепатит В и С, герпетическая инфекция (herpes simplex), потеря веса более 10%, оральная кандидоз, долевая сегментарная пневмония, у одной больной туберкулез легких. Средняя продолжительность пребывания в больнице у этих людей, 3-4 недели. В отделении они получали антиретровирусное лечение: эпивир, криксиван, тимазид. Антибактериальную терапию: пенициллин, рифампицин, цефатоксим, стрептомицин. Лечение этих больных проводилось по вторичным заболеваниям. Чаще всего это были вирусные инфекции, протекали они тяжелее и длительнее чем у обычных больных. Требовалось лечение двумя антибиотиками, нередко двумя курсами.

Из умерших больных: 1-й – мужчина 59 лет, диагноз: ВИЧ IIIВ стадия, впервые

выявленная. Туберкулез легких. Провел в отделении 1 койко-день.

2-й больной – мужчина 25 лет, диагноз: ВИЧ IVB стадия, выявлен за 6 месяцев до поступления. Острая 2-х сторонняя пневмония. Хронический гепатит С. в отделении провел 2 койко-дня.

В 2004 году пролечились 8 человек, 2 женщины, 5 мужчин, один больной госпитализировался дважды. Больные с ВИЧ IIIA степени – 1 человек, ВИЧ IIIB степени – 3 человека, ВИЧ IIIV степени – 3 человека. У 5 человек из госпитализированных был выявлен диссеминированный туберкулез легких, у 2 герпетическая инфекция. Один больной – житель Украины, ВИЧ IIIB стадии, выявлен в 2003 году. Кандидозный гнойный менингит. Был переведен для дальнейшего лечения в город Харьков. Все госпитализированные в прошлом или настоящем наркоманы. Возраст от 25- 52 лет. Проводилось антиретровирусное лечение: криксиван, вирамун, видекс, симптоматическая терапия.

Анализируя заболеваемость ВИЧ за 2004 год, видно, что туберкулез вышел на первое место среди вторичных заболеваний. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ инфекцией проводится в соответствии со стандартными режимами терапии туберкулеза утвержденными Минздравом России, но с учетом особенностей лечения этой патологии у больных ВИЧ инфекцией. В данных случаях были назначены следующие препараты: изониазид, этамбутол, канамицин, протионамид.

Выводы:

1. Превалирующей СПИД-индикаторной патологией стал туберкулез.
2. Выросла продолжительность госпитализации, в среднем до 2-3 месяцев.
3. Госпитализировались больные с ВИЧ III стадией.
4. Превалировал половой путь передачи.
5. Соотношение инфицированных мужчин и женщин приблизилось к 2:1.

Литература:

1. Пособие для врачей «Организация фтизиатрической помощи больным ВИЧ-инфекцией». Москва 2002 г.;
2. Пособие для врачей «Консультирование при ВИЧ-инфекции». Москва 2003 г.;
3. Информационно-методические материалы «Профилактика профессионального заражения ВИЧ-инфекцией медицинского персонала». Медицина для вас. Москва 2003 г.;
4. Змушко Е. И. , Белозеров Е. С. ВИЧ- инфекция: руководство для врачей.-СПб : Издательство «Питер», 2000.-320 с..

УДК 615.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С ТРАВой ЖЕЛТУШНИКА РАСКИДИСТОГО

Б.Б. Самура, Л.А. Мостипака, А.В. Таран

Национальный фармацевтический университет, Харьков
Белгородский государственный университет, Россия

Введение. Регуляция состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей организма играет важную роль в жизни человека. Водный баланс занимает центральное место в регуляции состава жидкостей тела. Чем выше осмолярность плазмы, тем ниже в ней концентрация воды. Главным компонентом, определяющим осмолярность плазмы крови, является натрий. У больных нарушениями водного обмена наблюдается гипо- или гипернатриемии. На протяжении длительного времени существования медицины велись интенсивные поиски органических и природных веществ, которые улучшают функцию механизмов регулирующих водно-натриевый баланс при патологических состояниях деятельности почек [7]. Выброс в кровеносное русло простагландинов ПГЕ₂ приводит к улучшению почечного кровотока, снижению реабсорбции натрия, хлора и осмотически свободной воды в восхо-

дящем отделе петли Генле и собирательных трубочках [6]. ПГЕ₂ повышают содержание кининов в плазме, которые усиливают диурез, натрийурез и стимулируют выработку релаксирующего фактора эндотелия, идентифицированного как оксид азота и обладающего сильными сосудорасширяющими свойствами [4].

Поэтому важной задачей является создание новых эффективных препаратов для усиления функции почек и увеличения мочеотделения при патологических состояниях. Поиск новых лекарственных препаратов осуществляющих фармакологическую коррекцию деятельности почек является важной проблемой фармакологии [2, 9].

Арсенал диуретических лекарственных препаратов на современном фармацевтическом рынке России и Украины довольно разнообразен. В качестве диуретических и антиазотемических средств, наряду с синтетическими лекарственными препаратами широкое применение нашли настои из растительного сырья [3, 15].

Синтетические диуретические препараты (гидрохлортиазид, фуросемид, этакриновая кислота, буфенокс, клопамид) наряду с выраженным диуретическим эффектом оказывают нежелательное побочное действие (гиперемия кожи, зуд, головокружение, депрессия, мышечная слабость, жажда, могут развиваться гипокалиемия, гиперурикемия, урикозурия, метаболический алкалоз, тромбоцитопения гипергликемия и др.) [11, 19, 20].

Меньшее количество побочных реакций оказывают препараты растительного происхождения, которые используют для увеличения выведения из организма избытка клеточной внеклеточной жидкости в тканях и серозных полостях организма у больного человека. Чаще лекарственные средства растительного происхождения не оказывают аллергического действия по сравнению с синтетическими лекарственными препаратами [3, 10, 15].

Применение растительного сырья в составе растительных сборов оказывает комплексное и разностороннее влияние на фармакологическую коррекцию деятельности почек у человека. Рационально созданные составы растительных сборов уменьшают нежелательные побочные реакции от использования отдельных растений, потенцируют диуретическое действие, дают возможность их применять для лечения заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы [16].

Целью данной работы было исследование диуретической активности растительных сборов с травой желтушника раскидистого и исследование некоторых сторон механизма диуретической активности в экспериментах на животных.

Материалы и методы. Объектом исследования были взяты 6 разработанных растительных сборов, в состав которых входили 7 разновидностей лекарственного растительного сырья: трава желтушника раскидистого, трава хвоща полевого, цветки и трава клевера лугового, рыльца кукурузы обыкновенной, листья березы бородавчатой, листья черной смородины и трава тысячелистника (табл.1). Настои из растительных сборов готовили по методике, описанной в государственной фармакопее [5]. Дозы настоев брали на основании ранее проведенных исследований.

Таблица 1

Состав лекарственных сборов с травой желтушника раскидистого

№	Название лекарственного растительного сырья	Сборы №, в г				
		1	2	3	4	5
1	Трава желтушника раскидистого	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
2	Трава хвоща полевого	-	2,0	2,0	2,0	-
3	Цветки и трава клевера лугового	2,0	-	2,0	2,0	2,0
4	Рыльца кукурузы обыкновенной	-	2,0	2,0	-	2,0
5	Листья березы бородавчатой	2,0	2,0		2,0	2,0
6	Листья смородины черной	2,0	-	2,0	2,0	-
7	Трава тысячелистника	2,0	2,0	-	-	2,0

Исследование диуретической активности созданных растительных сборов проведено на белых крысах линии Вистар массой 140-175 г по методу Е.Б. Берхина [1]. Отобранный растительный сбор №2 было изучено на выделительную функцию почек, экскрецию ионов натрия и калия, количество простагландинов ПГЕ₂ и содержание калликрейна и калликреиногена в плазме крови у животных с экспериментальными водными и солевыми нагрузками. Количество электролитов в моче определяли с помощью метода пламенной фотометрии с использованием пламенного фотометра ПАЖ-2 [1]. В плазме крови вычисляли количество простагландинов ПГЕ₂ с использованием радиоиммунологического метода [12, 18], а содержание калликреиногена и калликрейна – энзиматическим методом [13, 14].

В качестве эталонных препаратов сравнения были использованы гипотиазид и настой из травы хвоща полевого (1:10), которые готовили по методике, описанной в государственной фармакопее [5]. Настои из сбора и препараты сравнения вводили внутривентрикулярно с помощью специального металлического зонда.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных экспериментальных данных (табл.2) показал, что все изученные настои из растительных сборов с травой желтушника раскидистого увеличивают количество выделяемой мочи в опытных группах животных.

Таблица 2

Диуретическая активность растительных сборов с травой желтушника раскидистого

Настои из сборов №№	Доза, мл/кг	Количество животных в группе	Диурез через ...			
			2 часа		4 часа	
			в мл	в % к контролю	В мл	в % к контролю
1	2,5	7	2,32±0,07*	138,1	4,32±0,10*	153,2
2	2,5	7	2,94±0,08*	175,0	5,87±0,07**	208,2
3	2,5	7	2,76±0,13*	164,3	4,98±0,09*	176,6
4	2,5	7	2,84±0,12*	169,0	5,26±0,08*	186,5
5	2,5	7	2,68±0,11*	159,5	5,12±0,12*	181,6
Настой травы хвоща полевого	2,5	7	2,28±0,08*	135,7	4,62±0,14*	163,8
Гипотиазид	25 мг/кг	7	2,54±0,14*	151,2	4,89±0,13*	173,4
Контроль	-	7	1,68±0,08	100	2,82±0,14	100

Примечание: *, ** – достоверность результатов при $p < 0,05$ и $p < 0,01$, в сравнении с контролем.

Среди растительных сборов с травой желтушника раскидистого наиболее активным оказался настой из сбора №2, который через 2 часа увеличивал диурез на 75% ($p < 0,05$), а через 4 часа – на 108,2% ($p < 0,01$). Замена в сборе №2 травы хвоща полевого и рылец кукурузы обыкновенной, на цветки и траву клевера лугового и листья черной смородины (сбор №1) привело к уменьшению количества выделенной мочи, за 2 часа с 75% ($p < 0,05$), до 38,1% ($p < 0,05$), а за 4 часа – с 108,2% ($p < 0,01$), до 53,2% ($p < 0,05$).

При добавлении к сбору №1 рылец кукурузы обыкновенной и исключении из сбора листьев смородины черной (сбор №5) диуретическая активность увеличилась за 2 часа с 38,1% ($p < 0,05$) до 69% ($p < 0,05$), а за 4 часа – с 53,2% ($p < 0,01$) до 81,6% ($p < 0,05$) по сравнению со сбором №1. Замена в сборе №5 листьев травы тысячелистника и рылец кукурузы обыкновенной на траву хвоща полевого и листья смородины черной (сбор №4) через 2 часа диуретическая активность увеличилась – с 59,5% ($p < 0,05$) до 69% ($p < 0,05$), а через 4 часа – с 81,6% ($p < 0,05$) до 85,6% ($p < 0,05$). При исключении из сбора №4 листьев березы бородавчатой и добавлении рылец кукурузы обыкновенной (сбор №3) диуретическая активность уменьшилась за 2 часа с 69% ($p < 0,05$) до 64,3% ($p < 0,05$),

а за 4 часа – с 85,5% ($p < 0,05$) до 76,6% ($p < 0,05$) по сравнению со сбором №4. Наименьшее мочегонное действие, среди исследованных сборов, проявил настой из сбора №1, который через 4 часа увеличил выделение мочи на 53,2% ($p < 0,05$).

Анализ зависимости диуретической активности растительных сборов от их состава дает основания считать, что наилучшей комбинацией есть растительный сбор №2, содержащий траву желтушника раскидистого, траву хвоща полевого, рыльца кукурузы обыкновенной, листья березы бородавчатой, рыльца кукурузы обыкновенной и трава тысячелистника.

Под влиянием гипотиазида количество выделенной лабораторными животными мочи увеличивалось через 2 часа на 35,7% ($p < 0,05$), а через 4 часа – на 73,4% ($p < 0,05$). Настой из травы хвоща полевого увеличивал мочевыделение через 2 часа на 35,7% ($p < 0,05$), а через 4 часа – на 63,8% ($p < 0,05$).

Таким образом, наибольший диуретический эффект проявил растительный сбор №2, который превышал препараты сравнения и он был подвергнут углубленным исследованиям механизма специфической диуретической активности.

Сравнительный анализ полученных результатов с водной нагрузкой (табл.3), показал, что настой из сбора №2 увеличивает мочевыделение у белых крыс на 112,2% ($p < 0,01$) и превышает действие гипотиазида на 38,6% ($p < 0,05$), а настой травы хвоща полевого – на 33,3% ($p < 0,05$). Экскреция натрия под влиянием настоя из сбора №2 увеличилась на 45,8%, а экскреция калия имела тенденцию к увеличению на 2,7%. Гипотиазид увеличивал экскрецию натрия на 38,3% ($p < 0,05$) и калия на 19,5% ($p < 0,05$). Настой травы хвоща полевого усиливал выведение из организма животных натрия на 33,3% ($p < 0,05$) и калия на 7,4%.

Таким образом, в эксперименте с водной нагрузкой настой из сбора №2 по диуретической активности превосходит гипотиазид в 1,42 раза, а настой травы хвоща полевого – в 1,86 раза. Преимуществом сбора №2 является способность в 7,2 раза меньше выводить калий в сравнении с гипотиазидом и в 2,7 раза меньше в сравнении с настоем травы хвоща полевого.

Изучение влияния исследуемых препаратов на диурез после солевой нагрузки (табл.3) показало, что настой из сбора №2 увеличивал мочеотделение на 120,8% ($p < 0,01$). Под влиянием гипотиазида в дозе 25 мг/кг после водной нагрузки диурез увеличился – на 76,3%, а после солевой нагрузки – на 83,3%. Настой приготовленный из травы хвоща полевого после водной нагрузки диурез увеличил диурез на 58,3%, а после солевой нагрузки – на 66,6%.

Экскреция ионов натрия под влиянием настоя из растительного сбора №2 после водной нагрузки увеличилась на 45,8% ($p < 0,05$), гипотиазида – на 38,6% ($p < 0,05$) и настоя из травы хвоща полевого на 33,3% ($p < 0,05$). Уровень экскреции калия имел тенденцию к увеличению: под действием настоя из сбора №2 – на 2,7%; у гипотиазида – на 19,5% ($p < 0,05$), а настоя из травы хвоща полевого – на 7,4%.

Учитывая, что простагландины ПГЕ₂ увеличивают почечный кровоток, вызывают его перераспределение с шунтированием в юкстамедуллярной зоне коркового вещества почек, снижают осмотический градиент и уменьшают реабсорбцию воды в собирательных трубочках с последующим увеличением диуреза, были проведены исследования влияния настоя из сбора №2 на содержание простагландинов ПГЕ₂ в плазме крови исследуемых крыс (табл.4). Установлено, что после введения настоя из растительного сбора №2 количество ПГЕ₂ у интактных крыс составило $6,28 \pm 0,12$ нмоль, после водной нагрузки содержание простагландинов увеличилось на 28,3% ($p < 0,05$), а после солевой – на 39,8% ($p < 0,05$). После введения гипотиазида в дозе 25 мг/кг наблюдали увеличение уровня ПГЕ₂ в плазме крыс на 20,9% и 22,6% ($p < 0,05$) соответственно после водной и солевой нагрузок. После введения настоя травы хвоща полевого количество ПГЕ₂ также увеличилось: у интактных крыс – на 18,9% ($p < 0,05$), а после водной и солевой погрузки – соответственно на 18,4% ($p < 0,05$) и 17,2% ($p < 0,05$).

Проведенные исследования показали, что настой из сбора №2 увеличивает количество простагландинов ПГЕ₂ у животных и по этим данным превышает гипотиазид и настой травы хвоща полевого. Это свидетельствует о том, что диуретическое действие исследуемого сбора №2 проявляется за счет улучшения почечного кровообращения вследствие увеличения уровня простагландинов ПГЕ₂ [2,3, 6].

С целью дальнейшего изучения механизмов специфической диуретической активности сбора №2 было изучено его влияние на активность калликреин-кининовой системы. Диуретический и натрийуретический эффект кининов связан с увеличением под их влиянием почечного кровообращения, клубочковой фильтрации, а также с прямым угнетением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах. Кроме этого, кинины активируют синтез простагландинов ПГЕ₂, которые также улучшают почечный кровоток [4].

Заключение. Результаты изучения влияния действия настоя из сбора №2 на активность калликреин-кининовой системы (табл.5) показали, что настой из сбора №2 повышает уровень калликреиногена в плазме крови белых крыс с водной и солевой нагрузками соответственно на 25,9% и 27,4%, а уровень калликреина увеличивался на 29,2% и 33,3% в сравнении с контролем. Под действием гипотиозида также наблюдали повышение уровня калликреиногена и калликреина у белых крыс: при водной нагрузке – соответственно на 19,4% и 22,6%, при солевой – на 20,9% и 29,9%. Настой травы хвоща полевого после водной и солевой нагрузок повышал содержимое калликреиногена в плазме крови соответственно на 14,8% и 16,2%, а количество калликреина увеличилось на 15,8% и 19,5% в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, настой из сбора №2 увеличивал содержимое простагландинов ПГЕ₂ и кининов, которые являются основными регуляторами выделительной функции почек. По силе действия на калликреин-кининовую систему настой из сбора №2 превосходит гипотиазид и настой из травы хвоща полевого.

ВЫВОДЫ

1. Диуретическая активность растительного сбора №2 превышает действие гипотиозида и настоя из травы хвоща полевого.

2. Мочегонный эффект настоя из растительного сбора №2 является следствием повышения выведения с мочой ионов натрия, снижение осмолярности плазмы крови, улучшением кровообращения в сосудистых клубочках почек, а также повышением содержания простагландинов ПГЕ₂ в плазме крови и усилением активности калликреин-кининовой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек //Хим. фарм. журн.- 1977.- Т.11, № 5.- С. 3-11.
2. Влияние петлевых диуретиков на внутривисцеральную гемодинамику: возможные механизмы и физиологическое значение / Мерзон А.К., Хорунжая Л.В., Кульчицкая Т.В. и др. // Фармакология водно-солевого обмена / 4 Всерос. научн. конф. – Чебоксары, 1993.- С. 92-93.
3. Гарник Т.П., Вихтинская И.Л., Исакова Т.И. Обзор официального и перспективного лекарственного растительного сырья // Фитотер. в Укр.- 1998.- № 1.- С. 10-158; № 2-3.- С. 51-58.
4. Глезер Г.А. Диуретики. Руководство для врачей. – М.: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
5. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР.- 11-е изд., доп.- М.: Медицина, 1989.- 336 с.
6. Данн М. Простагландины почки // Современная нефрология: Пер. с англ. / Под ред. С.Клар, С.Масери.- М.: Медицина, 1984. – С. 80-121.
7. Джеймс А.Шейман. Патопфизиология почки. Пер. с англ.-2-е изд., испр.-М.-СПб.: «Издательство БИНОМ»- «Невский Диалект», 1999.- 206 с.
8. Зверев Я.Ф., Соколов Э.А. Влияние диуретиков на активность калликреин-кининовой системы крови в условиях экспериментального воспаления // Фармакол. и токсикол.- 1996.-Т.59, № 4.-С.84-86.
9. Лебедев А.А. Новые представления о функции нефрона и о механизмах действия диуретиков //Фармакол. и токсикол. – 1990. – №2. – с. 8-13.
10. Мамчур Ф.И. Фитотерапия в урологии.- 3-е изд., перераб. и доп.- Киев: Здоровье, 1991.- 144 с.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах.-14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО “Новая Волна”, 2000. -Т.1. – 540 с.

12. Новые аспекты в развитии и стандартизации метода определения простагландинов в биологических жидкостях и тканях /Помойнецкий В.Д., Некрасова А.А., Косых В.Н., Газарян Г.А. // Вопр. мед. химии. – 1979. – № 5.- С. 636-641.
13. Пасхина Т.С. Калликреин плазмы крови – новые функции //Биохимия.- 1976.- Т.41, № 8.- С. 1347.
14. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина сыворотки (плазмы) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях //Вопр. мед. химии.- 1974.- Т.20, № 6.- С. 660-663.
15. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия).- Харьков: Основа, 1993.- 447 с.
16. Bian L., Chertoff M.E. Distinguishing cochlear pathophysiology in 4-aminopyridine and furosemide treated ears using a nonlinear systems identification technique // J. Acoust. Soc. Am. – 2001. – N 2. – P. 671-685.
17. Double-blind, parallel, comparative multicentre study of a new combination of diltiazem and hydrochlorothiazide with individual components in patients with mild or moderate hypertension /Manning G., Joy A., Mathias C.J. et al. // J. Hum. Hypertens. – 1996. – N 7. – P. 443-448.
18. Jaffe B.V., Bernham H.R., Parker C.W. Radioimmunoassay measurement of prostaglandin A, E and F in human plasma //J. Clin. Invest.- 1973.- Vol. 52.- P. 398-405.
19. Plata C., Meade P., Hall A. et al. Alternatively spliced isoform of apical Na(+)-K(+)-Cl(-) cotransporter gene encodes a furosemide-sensitive Na(+)-Cl(-) cotransporter // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2001. – N 4. – P. 574-582.
20. Searles R.V., Johnson M., Shikher V. Effects of ethacrynic acid on intraocular pressure of anesthetized rats // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1999. – Vol. 220, N 3. – P. 184-188.

Таблица 3

Влияние настоя из сбора №2, гипотиазида и настоя травяной желтушника раскидистого на экскрецию мочи, электролитов у белых крыс линии Вистар после водной и солевой нагрузки

Условия эксперимента	Доза	Кол-во животных в группе	Диурез за 4 часа		Экскреция Na ⁺		Экскреция K ⁺	
			(M ± m), мл	в % к контролю	(M ± m), мкмоль/мин	в % к контролю	(M ± m), мкмоль/мин	в % к контролю
Водная нагрузка								
Контроль	-	10	2,78±0,12	100	96,9±2,1	100	25,6±0,11	100
Настой сбора №2	2,5 мл/кг	10	5,9±0,13**	212,2	141,3±2,9*	145,8	26,3±0,17	102,7
Гипотиазид	25 мг/кг	10	4,9±0,11*	176,3	134,2±3,1*	138,6	30,6±0,12	119,5
Настой травы хвоща полевого	2,5 мл/кг	10	4,4±0,15*	158,3	129,2±2,2*	133,3	27,5±0,16	107,4
Солевая нагрузка								
Контроль	-	10	2,4±0,13	100	118,4±3,3	100	24,9±0,11	100
Настой сбора № 2	4,1 мл/кг	10	5,3±0,15**	220,8	162,5±2,1*	137,2	26,2±0,16*	105,2
Гипотиазид	50 мг/кг	10	4,4±0,14**	183,3	159,8±4,2*	134,9	30,7±0,09*	123,3
Настой травы хвоща полевого	2,5 мл/кг	10	4,0±0,11**	166,6	148,6±4,13*	125,5	27,4±0,12*	110,0

Примечание: * и ** - достоверность результатов при p<0,05 и p<0,01 соответственно, по сравнению с контролем.

Влияние настоя из сбора №2, гипотиазида и настоя травы хвоща полевого на уровень простагландинов ПГЕ₂ в плазме крови у крыс

Серия опытов	Содержание ПГЕ ₂							
	Интактные		Водная нагрузка		Солевая нагрузка			
	(M ± m), нмоль/л	В % к контролю	(M ± m), нмоль/л	В % к контролю	(M ± m), нмоль/л	В % к контролю	(M ± m), нмоль/л	В % к контролю
Контроль	6,28 ± 0,12	100	6,74 ± 0,15	100	6,93 ± 0,12	100		
Настой из сбора №2	8,52 ± 0,14*	137,3	8,65 ± 0,12*	128,3	8,29 ± 0,14*	139,8		
Гипотиазид	7,47 ± 0,13*	118,9	8,12 ± 0,17*	120,5	7,27 ± 0,13*	122,6		
Настой травы хвоща полевого	7,65 ± 0,07*	121,8	7,98 ± 0,13*	118,4	6,95 ± 0,11*	117,2		

Примечание: «*» – достоверность разницы с интактными животными при $p < 0,05$.

Таблица 5

Влияние настоя из сбора №2, гипотиазид и настоя травы хвоща полевого на активность калликреин-кининовой системы в плазме крови у белых крыс

Условия эксперимента	Доза	Количество животных в группе	Содержание калликреиногена			Содержание калликрейна		
			(M ± m), МОД/мл	в % к контролю	в % к интактным	M ± m), МОД/мл	в % к контролю	в % к интактным
Водная нагрузка								
Интактные	-	10	278,5±6,4	98,8	100	96,9±6,2	94,4	100
Контроль	-	10	281,9±7,1	100	101,2	102,7±4,3	100	106,0
Настой сбора №2	2,5 мл/кг	10	354,8±4,5	125,9	127,4	132,7±3,1*	129,2	133,3
Гипотиазид	2,5 мг/кг	10	336,7±6,2	119,4	120,9	125,9±4,6	122,6	129,9
Настой травы хвоща полевого	2,5 мл/кг	10	323,7±8,1*	114,8	116,2	118,9±3,4***	115,8	119,5
Солевая нагрузка								
Контроль	-	10	284,9±6,7	100	103,1	112,5±5,1	100	116,1
Настой сбора №2	2,5 мл/кг	10	364,2±5,1***	127,8	130,8	152,6±4,9***	135,6	157,5
Гипотиазид	2,5 мг/кг	10	342,5±6,2*	120,2	123,0	143,8±5,8*	127,8	148,4
Настой травы хвоща полевого	2,5 мл/кг	10	335,8±7,8***	117,9	120,6	141,4±6,7***	125,7	129,7

Примечание: «*» – достоверность различия с интактными животными при $p < 0,05$, «**» – достоверность различия с контролем $p < 0,05$.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ДЕФОРМАЦИИ СТОПЫ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ

С. А. Петричко, Т. А. Макотрова, Е.Н. Крикун, С.В. Заболотная

Введение. Основная масса исследований стопы проводится среди детей дошкольного и раннего школьного возраста. Для возрастного периода с 16 до 19 лет данных недостаточно, хотя в этом возрасте формирование опорно-двигательного аппарата еще не окончено. Завершение формирования стопы и позвоночника как целого приходится к 20-24 годам. Все это обуславливает актуальность исследования плантограмм и проведение морфофункциональной корреляции между деформациями стопы, характеристиками позвоночника и некоторыми антропометрическими данными.

Основное содержание. Стопа состоит из большого количества костей, которые образуют два свода: продольный и поперечный. Продольный свод стопы стягивается сухожилиями и мышцами, которые приподнимают внутреннюю сторону стопы. Продольная дуга имеет наружный и внутренний своды, а также срединную «грузовую» пластину. Срединная «грузовая» пластина включает пяточную, кубовидную, II и III клиновидные кости с соответствующими плюсневыми костями, которые обеспечивают основную рессорную функцию стопы и уменьшают сотрясение тела во время движения. Это придает походке уверенность и мягкость [1,2,8].

Поперечный свод стопы выполняет преимущественно опорную функцию, что в сочетании с функцией продольного свода стопы обуславливает полноценность работы всей стопы. Поперечная дуга проходит через клиновидные, кубовидную кости и головки плюсневых костей с вершиной на II и III плюсневых костях [10]. Поперечное плоскостопие возникает тогда, когда стопа опирается на головки всех плюсневых костей, а не на первую и пятую, как в норме. При этом нарушается нормальное распределение давления массы человеческого тела на стопу, в результате возникают ее различные деформации [2,6,9].

Юношеская полая стопа наблюдается часто одновременно с расщеплением дужек пояснично-крестцового отдела позвоночника. Развивается она постепенно, заметно прогрессирует в период наибольшего роста, в возрасте от 8 до 15 лет. Юношеская полая стопа является следствием нарушения мышечного баланса, регулирующего функцию и форму стопы [3].

Сложность строения костно-мышечно-суставного аппарата стопы предопределяет ее многогранные биомеханические особенности. В стопе имеется возможность движения как отдельных костей по отношению друг к другу, так и частей стопы между собой, вокруг поперечных, продольных и вертикальных осей вращения. В норме стопа – это единый слаженный механизм. Ослабление какого-либо одного звена или всего механизма в целом под влиянием внешних или внутренних причин приводит к развитию весьма вариабельных деформаций [2,14,15].

Стопа функционирует нормально как единый анатомо-физиологический комплекс тогда, когда нагрузка, действующая на нее, полностью уравновешивается крепкими связками и мышцами. Деформации чаще всего появляются вследствие ослабления, переутомления или перегрузки мышц и связок стопы и голени, которые обуславливают нормальный свод стопы. При деформации свода стопы постепенно утрачивается рессорная функция и амортизационная роль свода, и внутренние органы подвергаются резким толчкам при различных движениях. Снижению продольного или поперечного сводов стопы предшествуют изменения со стороны связочно-мышечного аппарата стопы, обусловленные их функциональной недостаточностью. В организме происходят изменения, в результате которых рессорную функцию стопы начинает выполнять позвоночник, что приводит к изменению его формы [12,14].

При нагрузке нормальная стопа имеет три костные точки опоры. Задней опорой стопы является подошвенный бугор пяточной кости; передне-внутренней опорой — головка первой плюсневой кости с ее двумя сесамовидными косточками; передне-наружной — головка пятой плюсневой кости [10].

Существуют несколько причин приводящих к морфологическим и физиологическим изменениям стопы. Простое продольное плоскостопие развивается в результате избыточного поворота частей стопы вокруг поперечных осей, проходящих по суставам Шопара, ладьевидно-клиновидному и предплюсне-плюсневому. Кроме невысокой физической подвижности наиболее частой причиной является обувь человека. Среди современных российских подростков наблюдается большой процент страдающих дисплазией соединительной ткани – патологической слабостью связок и сухожилий, отсюда – сколиоз и, конечно, плоскостопие. А виной этой тенденции – неанатомическая обувь и малоподвижный образ жизни. Одной из важных причин появления деформаций у женского пола – это обувь на каблуке с узким носом. В узконосом ботинке большой палец постоянно испытывает давление. И постепенно начинает отклоняться. В зоне сустава большого пальца имеется околосуставная сумка, играющая роль амортизатора, в ней может развиваться хроническое воспаление, если палец все время травмируется [8].

В.Н. Бехтерева на основании обычного осмотра стоп у больных сколиозом констатировала наличие у них плоскостопия. Развитие плоской стопы, как и развитие сколиоза, авторы связывали с гипотонией мышц. Однако исследованием плантограмм, обработанных методом Штритер, установлено, что у больных диспластическим сколиозом среди патологических стоп выявляются преимущественно полые и субполые стопы, как правило, неодинаково выраженные справа и слева [14].

С учетом вышеизложенного нами сформулирована **проблема** исследования: выявление стоп с нарушениями у школьников и студентов, и проведение морфофункциональной корреляции между показателями деформации стопы и антропометрическими данными.

Решение данной проблемы составляет цель нашего исследования.

Объектом исследования являются плантограммы и антропометрические данные студентов и школьников.

Предметом исследования является проведение морфофункциональной корреляции между индексами стопы и различной степенью деформации позвоночника.

В качестве **гипотезы исследования** выступает следующее положение: наличие корреляции между стопой и позвоночником у юношей и девушек в возрастной категории от 16 до 19 лет обусловлено взаимным влиянием этих морфологических структур, что требует внимания со стороны врачей-специалистов при организации профилактики и лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата.

В задачи нашего исследования входит:

- освоить методы изучения сводов стопы и позвоночника;
- разработать анкету-опросник по выявлению возможных причин развития нарушений деформаций стопы;
- обработать полученные плантограммы и осуществить статистическую обработку результатов для определения уровня нормы или функциональной недостаточности состояния стопы;
- найти корреляты между значениями деформации стопы, позвоночника и показателями типа телосложения.

Экспериментальная база и методы исследования.

В процессе исследования нами был использован комплекс взаимодополняющих методов исследования, соответствующий природе изучаемого процесса: методы теоретического анализа – при изучении литературы по анатомии человека, медицинской антропологии, ортопедии и травматологии; методы опроса (анкетирование).

Для выполнения экспериментальной части работы использовались инструментальные методы (измерение с помощью угломера, кифометра, ростомера, весов, сантиметра и других приборов). Для определения сводов стопы мы использовали метод плантографии как наиболее доступный и достаточно показательный. Отпечатки снимались с обеих ног с помощью плантографа. Обработка плантограмм осуществлялась по методике Штритер и показателям индекса ширины стопы. Нами определялись антропометрические показатели: рост, вес, объем грудной клетки, переднезадний размер грудной клетки, шейный и поясничный лордозы и грудной кифоз. Осанка оценивалась в профиль и анфас по состоянию позвоночника (выраженности естественных изгибов), по положению головы и плечевого пояса, по форме лопаток и грудной клетки. Клинические черты степени сколиоза определялись по В.Д. Чаклину (1973). Тип конституции определялся по индексу Пинье [5,8,13,14].

В нашем исследовании мы использовали метод обработки данных – корреляционный анализ. С помощью этого метода мы устанавливали характер и силу связи таких величин, как индекс стопы, параметры шейных и поясничных лордозов, грудных кифозов, а также показатели типа телосложения, к которым относятся: рост, вес, объем и передне-задний размер грудной клетки.

Взаимосвязь частей организма — результат их развития как онтогенетического, так и филогенетического. Зависимость между тремя и большим числом случайных признаков мы изучали методами многомерного корреляционного анализа. Также с помощью корреляционного анализа мы осуществляли проверку статистической гипотезы значимости связи. Для более наглядного представления значимых связей мы строили корреляционные плеяды. Корреляционная плеяда – некоторая часть исходной корреляционной матрицы, в которой выделены значимые, ведущие и других связи. Построение корреляционной плеяды позволило в нашем исследовании осуществить интерпретацию полученных экспериментальных данных.

В своем исследовании мы получали плантограммы и анкетировали 284 человек, среди них одиннадцатиклассников – 23%, студентов 1 и 2 курса медицинского факультета университета – 77%. На основе полученных данных были построены таблицы и диаграммы в программе Exell.

Полученные результаты и их интерпретация.

1. Среди 284 плантограмм с нормальными индексами стопы признано 81%. Изменения в плантограммах обнаружено только в продольных сводах, поперечное плоскостопие нами не выявлено, так как наиболее часто оно диагностируется в возрасте 35-50 лет. Стопы с нарушениями составили 19%, из них 63% приходится на долю девушек и 37% на долю юношей. Это означает, что каждый пятый молодой человек имеет различные слабо или сильно выраженные деформации стопы.

2. С помощью анкетирования нам удалось установить, что среди респондентов не имеющих плоскостопия 46% от общего числа опрошенных жалуются на возникновение болей в стопе, в мышцах голени и в области поясницы после длительной ходьбы. Признаки появления болей могут свидетельствовать о возникновении нарушения работы опорно-двигательного аппарата.

3. Коэффициенты корреляции показали, что значения между объемом грудной клетки, ростом, весом, передне-задним размером грудной клетки и индексами стопы соответственно равны: 0,130 – прямая слабая зависимость; -0,091 – обратная слабая зависимость; 0,232 – слабая прямая зависимость.

4. Значение корреляции между поясничным лордозом и стопой составил 0,219 – слабая прямая зависимость. Коэффициент корреляции между индексом стопы и шейным лордозом составил 0,167, что говорит о наличии слабой прямой зависимости между данными показателями. Высокая корреляция наблюдается между отдельными показателями телосложения и между индексами правой и левой ноги. Это является косвенным доказательством точности измерений проведенных нами.

5. Среди исследованных нами респондентов с нарушениями стопы 49% имеют сколиоз, преимущественно грудной левосторонний. Это связано с распределением нагрузки и выносливости позвоночника в целом и особенно в пояснично-грудном и пояснично-крестцовом отделах. Грудные кифозы установлены у 27% человек с деформациями стопы. Также нами было выявлено положение плечевого пояса на разном уровне.

Опираясь на подходы исследования интеркорреляционных связей для исследования взаимного влияния показателей стопы и антропометрических данных мы стремились выявить значимые связи, используя метод построения корреляционных плеяд на уровне значимости $p=0,05$ [4,7].

На уровне значимости $p=0,05$; $r > 0,232$ нами зарегистрировано 8 связей.

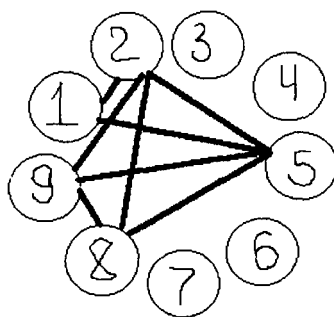


Рис.1. Корреляционная плеяда.

Наименование показателей: 1- рост; 2- вес; 3- передне-задний размер грудной клетки; 4- объем грудной клетки; 5- грудной кифоз; 6- шейный лордоз; 7- поясничный лордоз; 8- индекс правой ноги; 9- индекс левой ноги.

Нас также интересовали конституциональные особенности человека и их связь с показателями стопы. Конституция человека – совокупность индивидуальных, относительно устойчивых морфологических и функциональных особенностей человека. Конституция человека в большой степени определяется унаследованными свойствами. Но в ее формировании заметную роль играют и внешние факторы, при длительном воздействии которых вполне возможна корректировка типа конституции. Тип телосложения во многом обусловлен его связью с различной реакцией на одни и те же болезнетворные факторы.

Для определения конституции в настоящее время используются более 60 схем. Во многих из них одним из главных критериев для обособления одного конституционального типа от другого является отношение веса к длине тела. Мы определяли тип конституции по индексу физического развития (индекс Пинье), который определяется по формуле:

$$\text{ИП} = L - (P+T),$$

где L – длина тела (см), P – масса тела (кг), T – окружность грудной клетки (см).

У гипостеников (астенический тип) этот индекс больше 30, у гиперстеников (пикнический тип) – меньше 10, у нормостеников (атлетический тип) – от 10 до 30.

В результате наших исследований у людей имеющих стопы с нарушениями процент нормостеников у девушек составил 71%, у юношей – 50%. С гипостенической конституцией процент у юношей равен 20%, у девушек – 18%. Гиперстенический тип преобладает у юношей – 30%, у девушек он ниже – 11%.

В целом, и у юношей и у девушек процент нормостеников равен 63%, гипостеников – 19% и гиперстеников – 18%. Из этого видно, что наиболее часто деформации стопы наблюдаются у людей с нормостеническим типом телосложения.

Морфофункциональная корреляция между индексами стопы и антропометрическими показателями, характеризующими тип телосложения, отсутствует только в ростовых показателях. Для значений веса, объема грудной клетки наблюдается прямая слабая зависимость.

Все это подтверждает высказывание В.В. Бунака о наличии неодинакового предрасположения к различным заболеваниям основным соматических типов и неодинаковое течение одних и тех же болезней у субъектов различной конституции. Это делает конституционную характеристику необходимой частью клинического анализа и существенным орудием профилактики и диагностики.

Необходимо обратить внимание на коэффициент корреляции между индексом стопы и шейным лордозом, который составил 0,167, что говорит о наличии слабой прямой зависимости между данными показателями. Значение корреляции между поясничным лордозом и стопой составил 0,219 – слабая прямая зависимость. Корреляция между стопой и кифозом равна 0,381 – средняя прямая зависимость. Из этого видно, что наиболее выраженная взаимосвязь наблюдается в таких морфологических структурах как стопа и наличие кифоза. Возможно, это связано со сложными биомеханизмами перераспределения нагрузки при ходьбе. Наличие положительной зависимости между показателями позвоночника и индексами стопы позволяет подчеркнуть, что возникновение нарушений одной из вышеперечисленных структур может привести к возникновению нарушений других морфологических структур. Этот факт не следует забывать в лечебной и профилактической работе.

Анализ результатов исследования позволяет сделать следующие **выводы**:

1. В исследовании проанализированы на основании данных анкетирования и литературных источников основные причины возникновения статической деформации стопы. Среди них основными являются: неравномерное распределение нагрузки действующей на стопу; ослабление, переутомление или перегрузка мышц и связок стопы и голени, невысокая физическая подвижность, обувь человека и генетические факторы.

2. У юношей и девушек в возрастной категории от 16 до 19 лет существует взаимосвязь между индексами стопы и показателями состояния позвоночника, что обусловлено взаимным влиянием этих морфологических структур в процессе их движения.

3. Морфофункциональная корреляция между индексами стопы и антропометрическими показателями, характеризующими тип телосложения, отсутствует только в ростовых показателях, для значений веса, объема грудной клетки наблюдается прямая слабая зависимость. Это делает конституционную характеристику необходимой частью клинического анализа и существенным моментом в профилактике и диагностике.

4. Наиболее часто деформации стопы наблюдаются у людей с нормостеническим типом телосложения. В нашем исследовании его значение равно 63%.

5. Наибольшее число значимых связей выявлено у показателей: грудного кифоза, веса, индексов стопы правой и левой ноги.

Литература

- 1 Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии. (Материалы конференции), 9-12 июля 1997г., г. Красноярск. Под ред. Н.А. Корнетова и В.Г. Николаева. – Красноярск: МАИА, 1997.
2. Беленький В.Е., Куропаткин Г.В. Диалог ортопеда и биомеханика / В.Е. Беленький, Г.В. Куропаткин // В-к травматологии и ортопедии. – 1994. – №4. – С. 57-61.
3. Дерябин. В.Е. О корреляции некоторых размеров голени и стопы / В.Е. Дерябин. Вopr. Антропол., 1974, вып. 47. С. 157-169.
4. Ефимова М. Р., Ганченко О. И., Петрова Е. В. Практикум по общей теории и статистики: Учеб. пособие. / М.Р. Ефимова, О.И. Ганченко, Е.В. Петрова. – М.: Финансы и статистика, 1999. – 280 с.
5. Ковешников В. Г., Никитин Б. Г. Медицинская антропология / В.Г. Ковешников, Б.Г. Никитин. – Киев: Здоровье, 1992. – 200 с.
6. Кригхофф Р. Ортопедия. Специальная патология и техническое обеспечение ортопедическими вспомогательными средствами / Р. Кригхофф. – М.: Медицина, 1984. – 229 с.
7. Лукьянова Е.А. Медицинская статистика: Учеб. пособие / Е.А. Лукьянова. – М.: Изд-во РУДН, 2003. – 246 с.: ил.
8. Макарова М.Р. Проблемы плоскостопия у детей и взрослых / М.Р. Макарова // Мед. Помощь. – 2001. – №1. – С. 24-28.
9. Мусоватов Х.А., Юмашев Г.С. Травматология и ортопедия / Х.А. Мусатов, Г.С. Юмашев. – М.: Медицина, 1995. – С.546-554

10. Николайчук Л.В. Остеохондроз, сколиоз, плоскостопие / Л.В. Николайчук. – Минск: Книжный дом, 2004. – 320 с.
11. Никитюк Б.А., Мороз В.М., Никитюк Д.Б. Теория и практика интегративной антропологии. Очерки. / Б.А. Никитюк, В.М. Мороз, Д.Б. Никитюк. – Киев – Винница: Изд-во «Здоровье», 1998. – 303 с.
12. Никитюк Б.А. Анатомия и антропология / Б.А. Никитюк. «Арх. анат.», 1980, №9.
13. Ковешников В. Г., Никитин Б. Г. Медицинская антропология / В.Г. Ковешников, Б.Г. Никитин. – Киев: Здоровье, 1992. – 200 с.
14. Чаклин В.Д. Ортопедия: В 2-х ч. Ч. II / В.Д. Чаклин. – М.: Медицина, – 1957 – С.703-731.
15. Шапошников Ю. Г. Травматология и ортопедия: В 3-х т. Т.3. / Ю.Г. Шапошников. – М.: Медицина, 1997. – 624 с.

МЕСТО МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ С ТАЗОВЫМ ПРОЛЯПСОМ

А.В. Бабанин, В.Ф. Куликовский, Н.В. Олейник

Белгородская областная клиническая больница,
кафедра клинических дисциплин ИПМО БелГУ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из новых и перспективных методов визуализации. К началу 2004 года в России насчитывалось более 200 МР-установок, в том числе значительное число систем со сверхпроводящими магнитами. Особенностью МРТ является то, что данный метод продолжает интенсивно развиваться. Приборы становятся экономичнее, удобнее в обращении, улучшается качество изображения и сокращается время исследования.

Получение изображения основывается на феномене ядерного магнитного резонанса и его физические основы подробно описаны в специальных руководствах. В медицине МРТ сигналы ядерной индукции используются для неинвазивного получения изображений внутренних структур организма человека (Н.Pettersson, N.Egund, 1995). Основным преимуществом магнитно-резонансного исследования является возможность получения высококачественных изображений мягких тканей. Эта особенность при исследовании малого таза позволяет дифференцировать на томограммах и четко визуализировать мочевой пузырь, уретру, матку, влагалище, мышцы тазового дна и прямую кишку как отдельные органы. На тканевой контраст влияют, как внутренние тканевые параметры, так и способы формирования изображения, что выгодно отличает МРТ от рентгеновской компьютерной томографии, в которой принцип получения изображения основывается на одном параметре – определении различной плотности в структуре объекта при прохождении через него рентгеновского излучения. На МР-изображение влияет гораздо большее количество факторов (протонная плотность, T1 и T2-релаксация, химический сдвиг, температура, характер используемых импульсных последовательностей и т.д.) (K.Strohbelh, J.H.Ellis, J.A. Strohbelh, J.O.L.DeLancey, 1996).

Важнейшим преимуществом МРТ необходимо признать многоплановость изображения при исследовании малого таза. Теперь клиницист имеет возможность получения информации фактически в любой плоскости, оценивать различные фасциальные и анатомические дефекты, которые могут включать комбинации ректоцеле, цистоцеле, энтероцеле, проляпс матки, прямой кишки и др.

Мы проводили МР-исследования на аппарате «СИГНА СЕЛЕКТ» фирмы «Дженерал Электрик» (США) со сверхпроводящим магнитом напряженностью магнитного поля 1 Тл с использованием фазированной катушки DUALFLEX. Больные обследовались без какой-либо предварительной подготовки, лежа на спине. Исследования проводились по стандартным программам и с использованием импульсных последовательностей Spin Echo (SE) и Fast Spin Echo (FSE). Томограммы делались каждые 2 сек. в покое и при максимальном натуживании.

Для отработки критериев нормального положения органов малого таза обследовано 10 здоровых нерожавших женщин. На серии томограмм (рис. 1) визуализируются органы малого таза нерожавшей женщины 23 лет в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях.

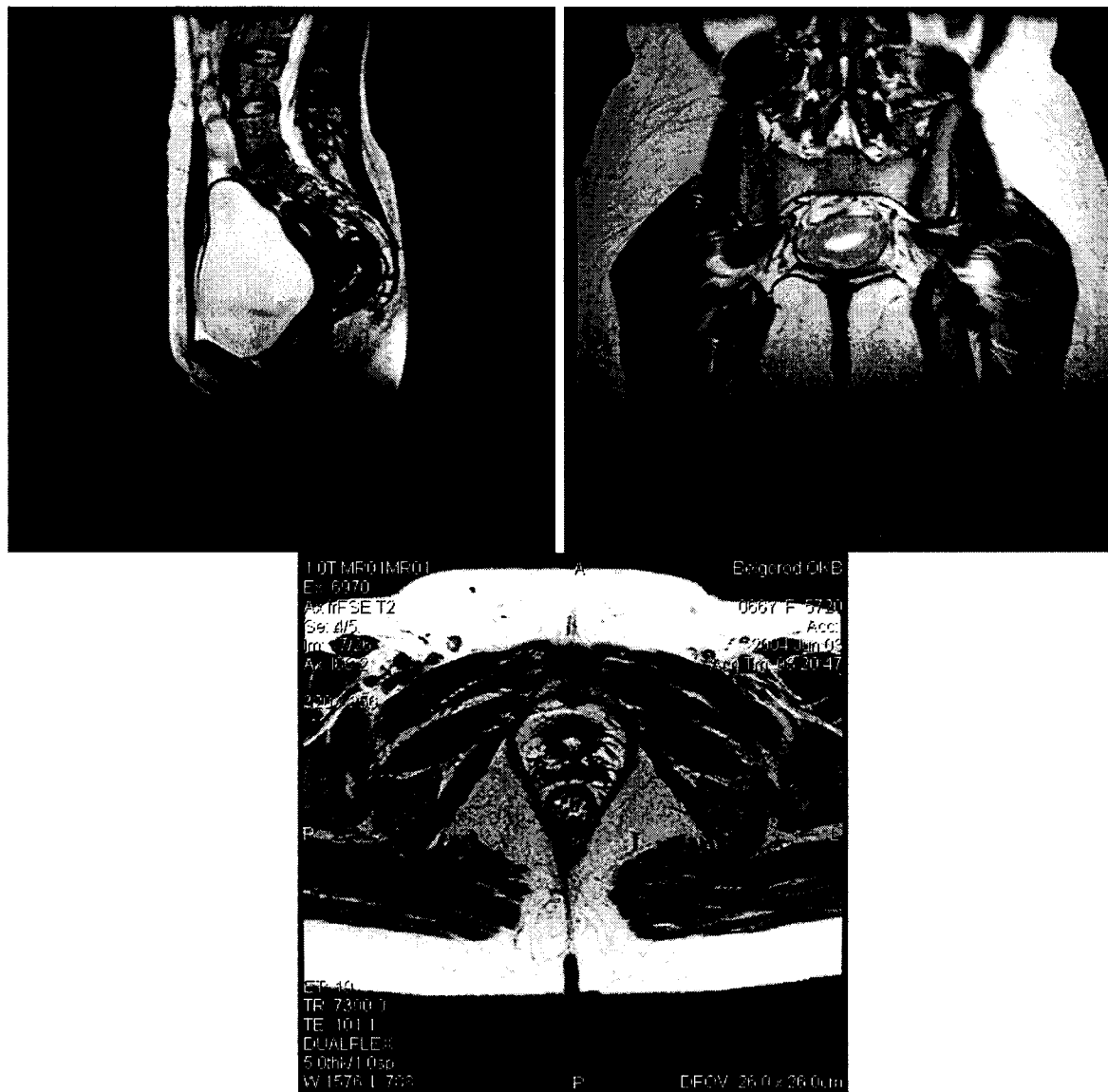


Рис. 1. Сагиттальная, коронарная и аксиальная проекции органов малого таза

В повседневной практике наиболее часто используются T2-взвешенные изображения в связи с более высоким тканевым контрастом. Исследование проводится при среднем наполнении мочевого пузыря. Обычно толщина стенки нормального растянутого мочевого пузыря составляет 2—3 мм и на T1-взвешенных срезах имеет среднюю интенсивность сигнала, плохо контрастируя с мочой, обладающей сигналом низкой интенсивности. На T2-взвешенных томограммах пузырная стенка хорошо отличается от яркого сигнала, продуцируемого мочой и паравезикальной жировой клетчаткой.

На T2-взвешенных срезах мышечные слои имеют темный цвет (низкую интенсивность сигнала) и заметно отличаются от относительно светлой подслизистой зоны. При этом достаточно лучше, чем по данным УЗИ, визуализируются мышцы тазового дна, позадилоное пространство, матка, стенки прямой кишки (рис. 2).

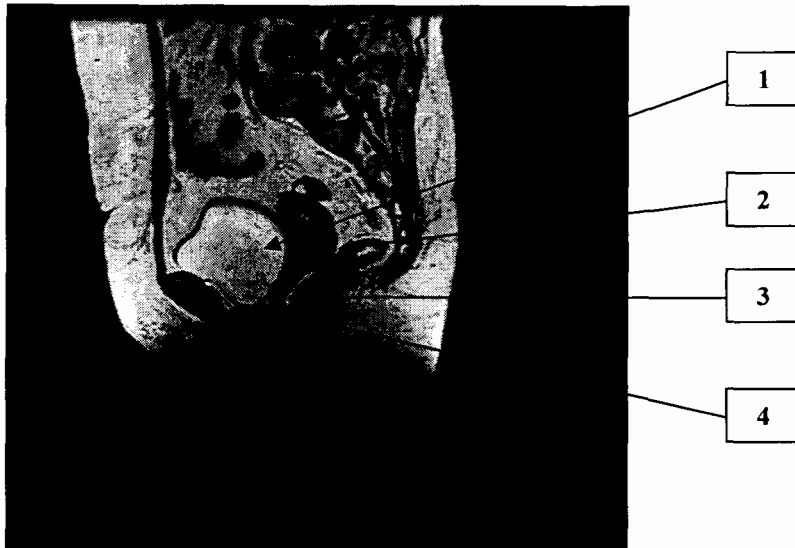


Рис. 2. МРТ в сагиттальной проекции: 1-мочевой пузырь; 2-матка; 3-влагалище; 4-прямая кишка.

При МРТ можно наблюдать конфигурацию прямой кишки, взаиморасположение прямой кишки и аноректальной границы, с одной стороны, и костей таза, с другой стороны, а также поверхность слизистой оболочки (К. Strohbelh, 1998).

МРТ позволяет изучить состояние мышц тазового дна: *m. levator ani*, *m. sphincter ani externus*, *m. ischiocavernosus*, *m. bulbocavernosus* и др. (рис. 3.).

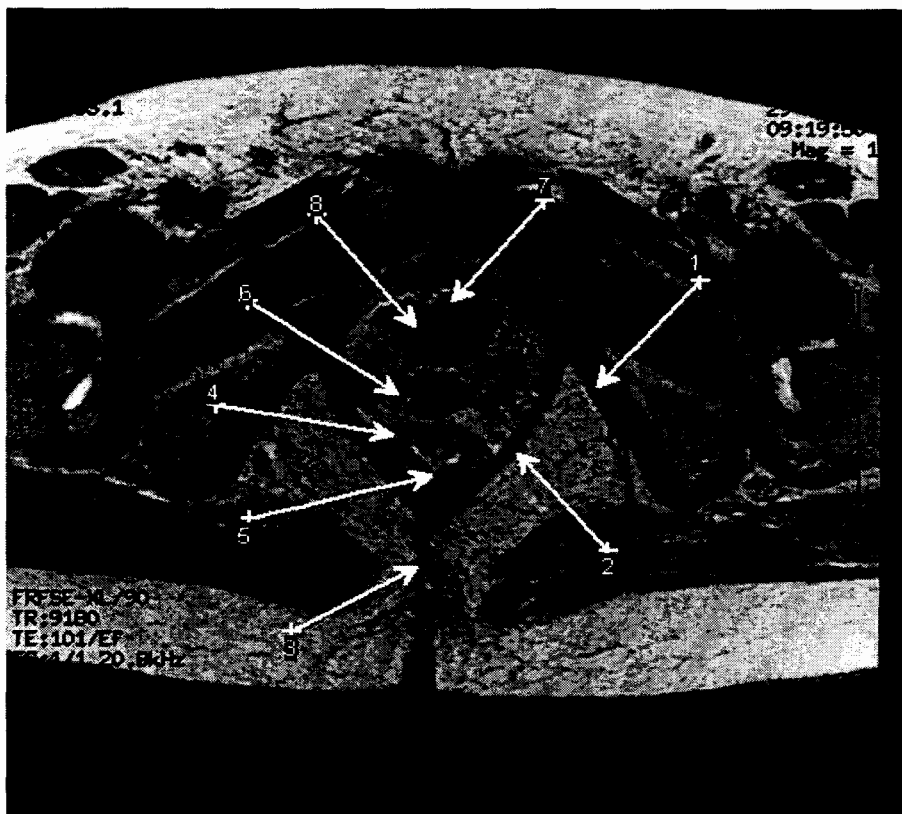


Рис. 3. МРТ мышц тазового дна: 1 – *m. ischiocavernosus*; 2 – *m. puborectalis*; 3 – *lig. anococcygeum*; 4 – *m. sphincter ani ext.*; 5 – *rectum*; 6 – *vagina*; 7 – мышечный слой уретры; 8 – уретральная слизистая оболочка и подслизистая основа.

Визуализация структур, окружающих анальный канал, *m. levator ani*, давало возможность диагностировать спастический синдром тазового дна и опущение промежности (рис. 4.).

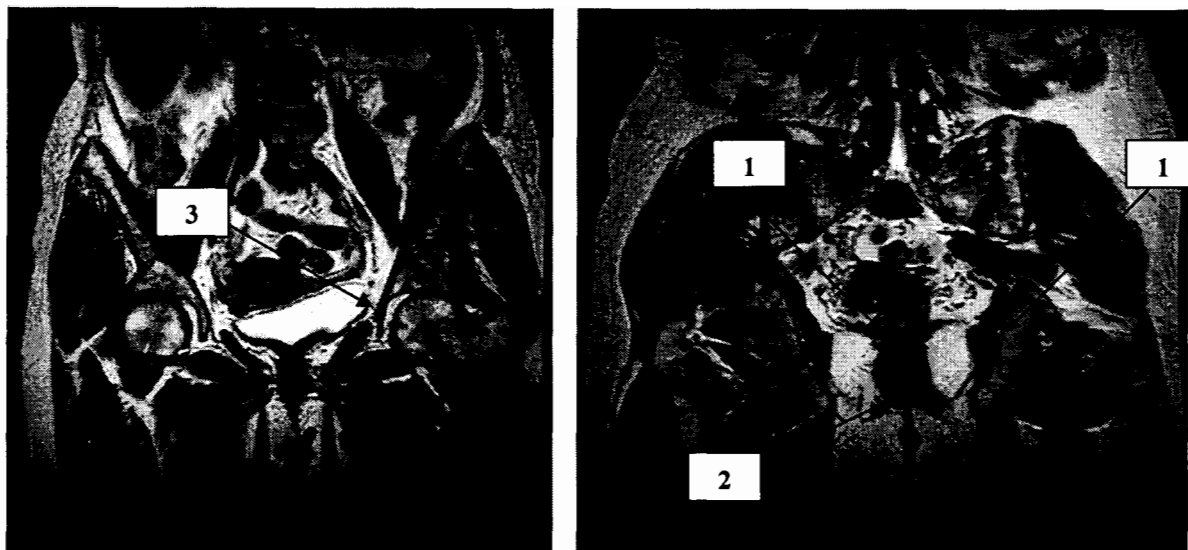


Рис. 4. 1- m. levator ani; 2- анальный канал; 3-мочевой пузырь.

Отклонение от нормы может быть диагностировано только в том случае, когда имеется какое-либо явное изменение в анатомическом строении тазового дна, специфичное для данного заболевания и заметное даже в состоянии покоя. Однако при многих заболеваниях прямая кишка имеет нормальную конфигурацию в состоянии покоя, и ее поражение становится видимым только во время дефекации. Для диагностирования таких заболеваний требуется проведение динамического исследования при натуживании (J.R.Fielding, E.J. Versi, R.V.Mulkem et al., 1998).

МРТ позволяет, в состоянии релаксации и напряжения, оценивать величину аноректального угла и пузырьно-уретрального сегмента, подвижность уретры по отношению к лонно-копчиковой линии, степень опущения матки, уретры, наличие ректоцеле, цистоцеле или энтероцеле у больных с тазовым пролапсом, сопровождающимся недержанием мочи и нарушениями акта дефекации по сравнению со здоровыми лицами (рис.5).

Лонно-копчиковая линия – это условная линия, которая соединяет нижний край лонного симфиза и последнее копчиковое сочленение, в средних сагиттальных срезах. Аноректальный угол – угол между продольной осью анального канала и линией, проведенной вдоль задней ректальной стенки. Величина его оценивается в состоянии покоя и при максимальном натуживании.

На рис. 6 представлены томограммы в сагиттальной проекции 25-летней нерожавшей женщины в состоянии покоя и при максимальном натуживании. На рис. 7 – томограммы больной 50 лет, страдающей стрессовым недержанием мочи.

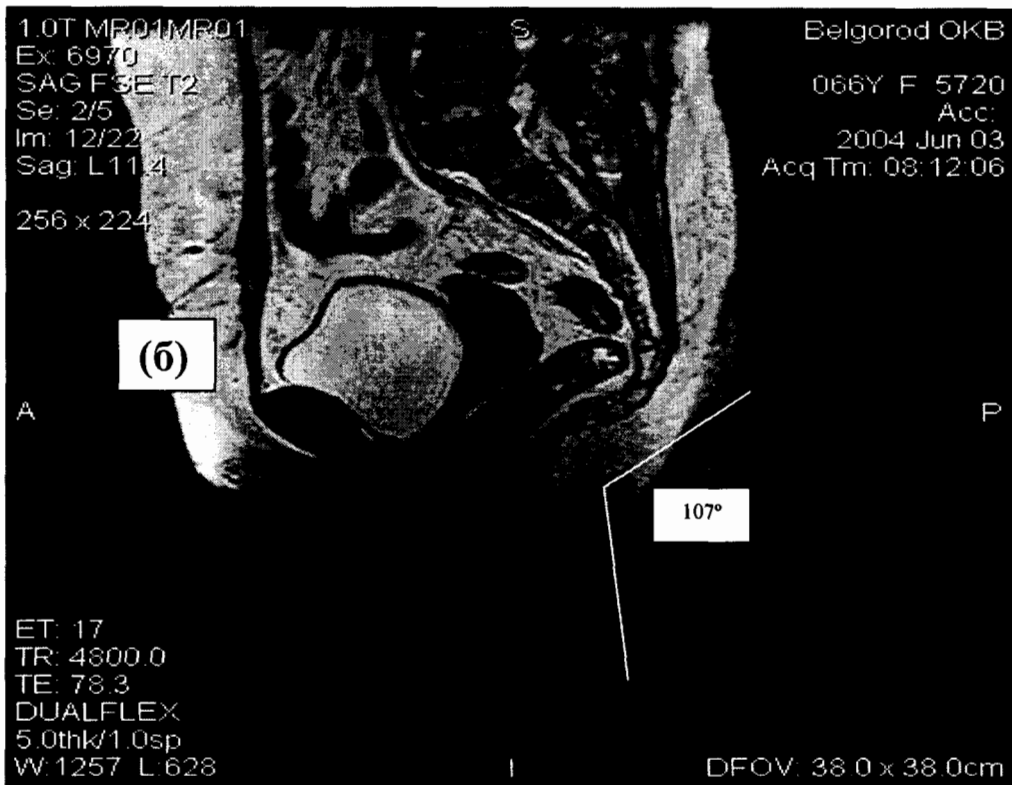
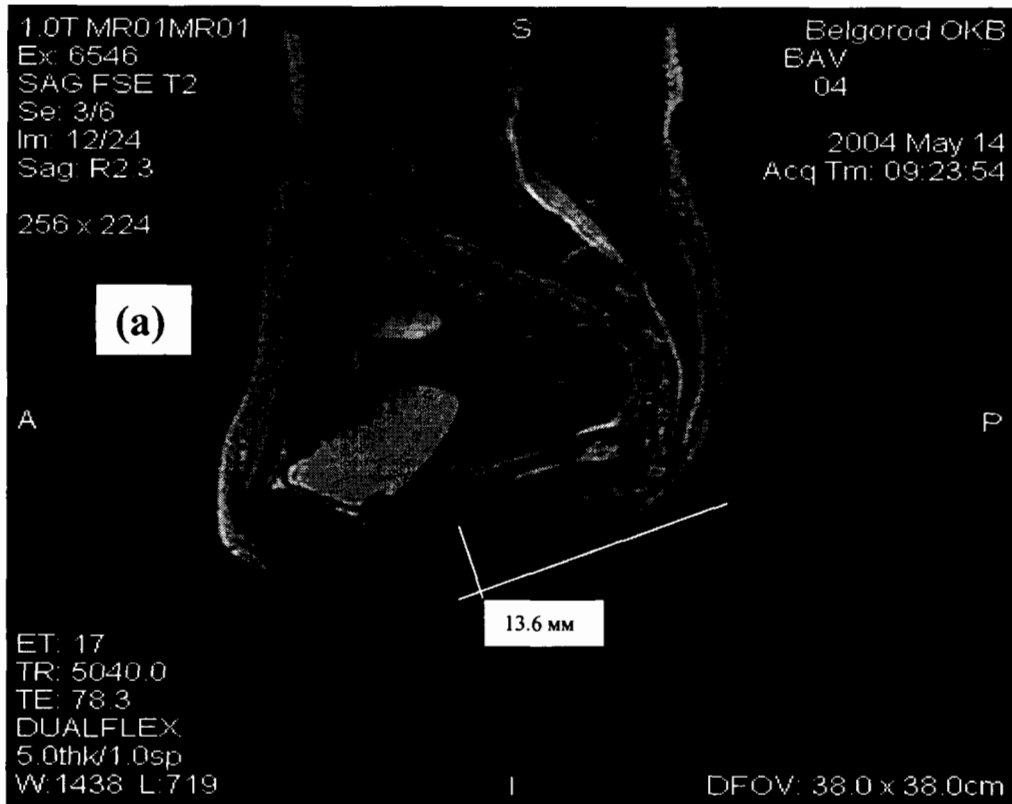


Рис 5. Сагиттальная проекция. (а) – Лонно-копчиковая линия (ЛКЛ) и пузырно-уретральный сегмент (ПУС); (б) – аноректальный угол.

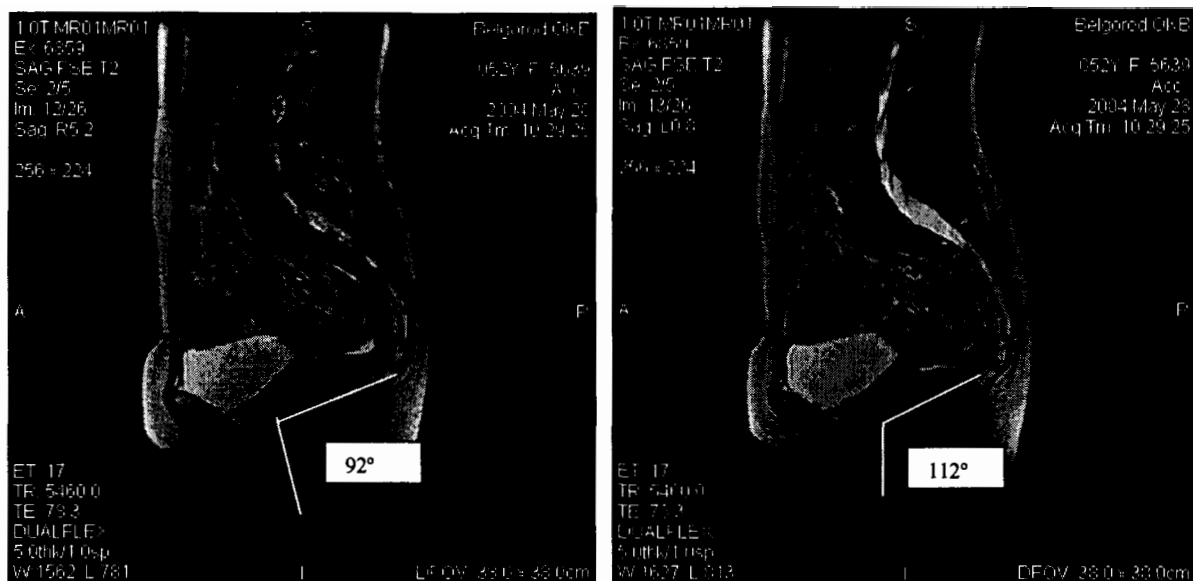


Рис. 6. МР-томограммы в сагиттальной проекции 25-летней нерожавшей женщины в состоянии покоя (а) и при максимальном натуживании (б).

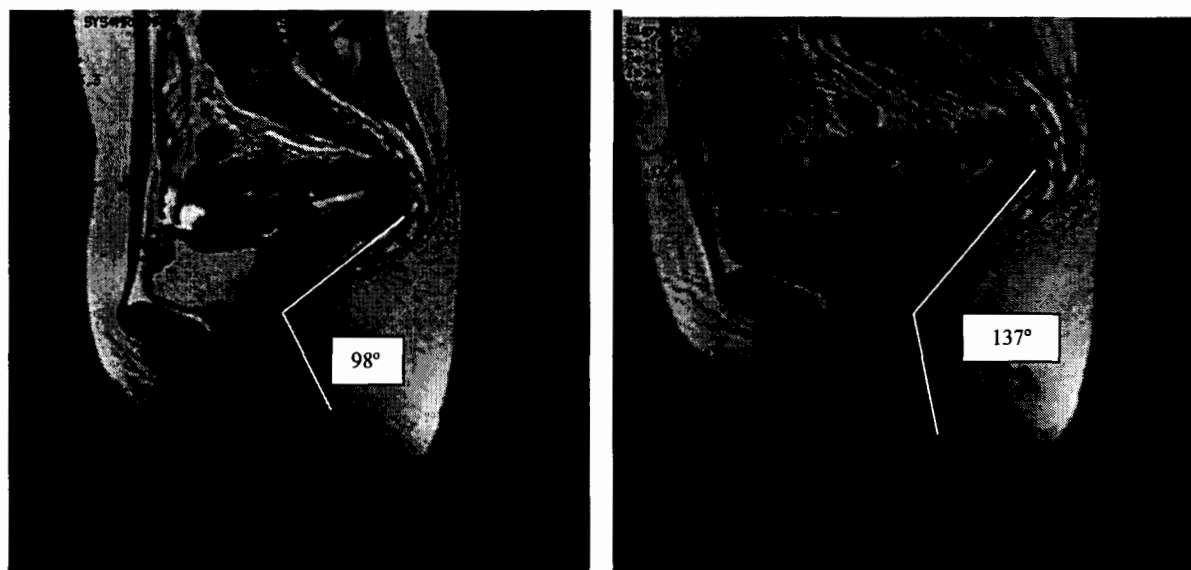


Рис. 7. МР-томограммы больной 50 лет, страдающей стрессовым недержанием мочи.

Аноректальный угол в норме составляет $92^{\circ}(\pm 1.5^{\circ})$ в состоянии покоя и $125^{\circ}(\pm 1.5^{\circ})$ при максимальном натуживании (И.В.Зароднюк, А.А.Тихонов, А.Ю.Титов, С.И.Ачкасов, 1998; М.М.Henry, M.Swash, 1985; V.Goh, S.Halligan, G.Kaplan, et al. 1999 и др.). Произвольное сокращение или кашель поднимают тазовое дно, делая аноректальный угол более острым, в то время как напряжение с давлением книзу вызывает опущение тазового дна с выпрямлением аноректального угла. В состоянии покоя, опущением тазового дна называется вертикальное расстояние между лонно-копчиковой линией и аноректальной границей. Опущение тазового дна при натуживании представляет собой разницу между положением аноректальной границы в состоянии покоя и при натуживании. Его измеряют от лонно-копчиковой линии (рис. 8). Опущение более 2.5 см в покое и более 3.5 см при максимальном натуживании расценивается патологическим.

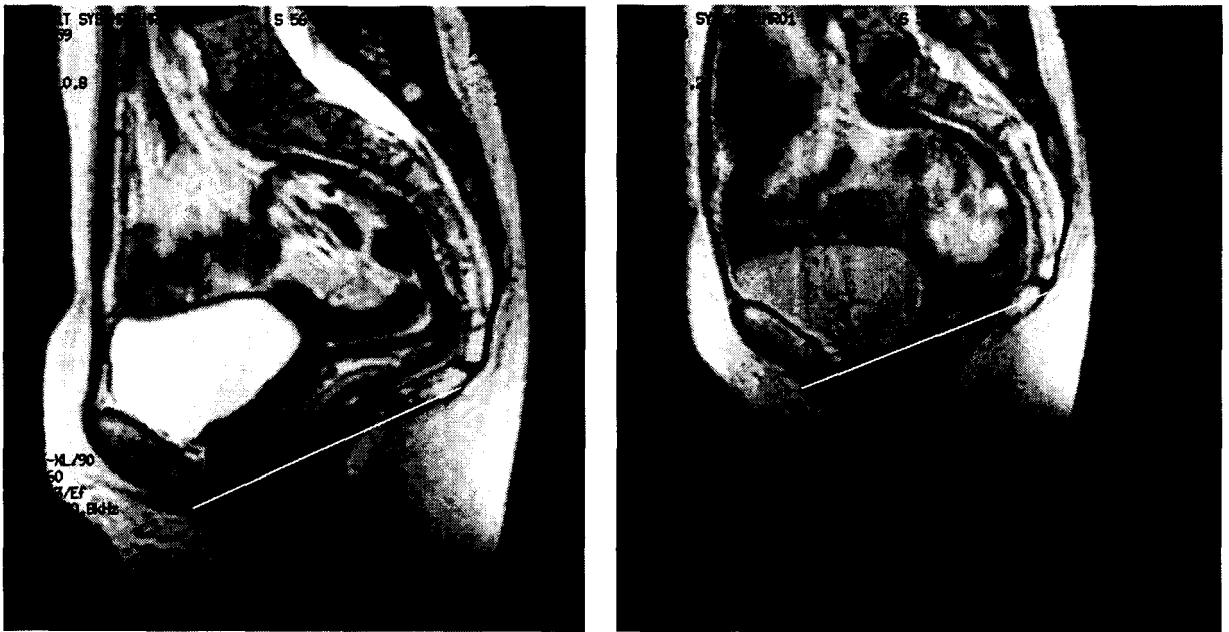


Рис. 8. – Опущение тазового дна до 4 см при максимальном натуживании.

Для определения степени атрофии и расхождения *m. levator ani*, истончения ректо-вагинальной перегородки, целостности апоневроза Денонвилье (ректо-вагинальной фасции), проводились исследования в сагиттальной и коронарной проекциях. На рис. 9 представлены томограммы пациентки с неизменными *m. levator ani*.

На рис. 10 – томограммы больной Б., 34-х лет, с гипотрофией *m. levator ani* слева (а) и больной У., 56-ти лет, с атрофией *mm. levatores ani* (б).

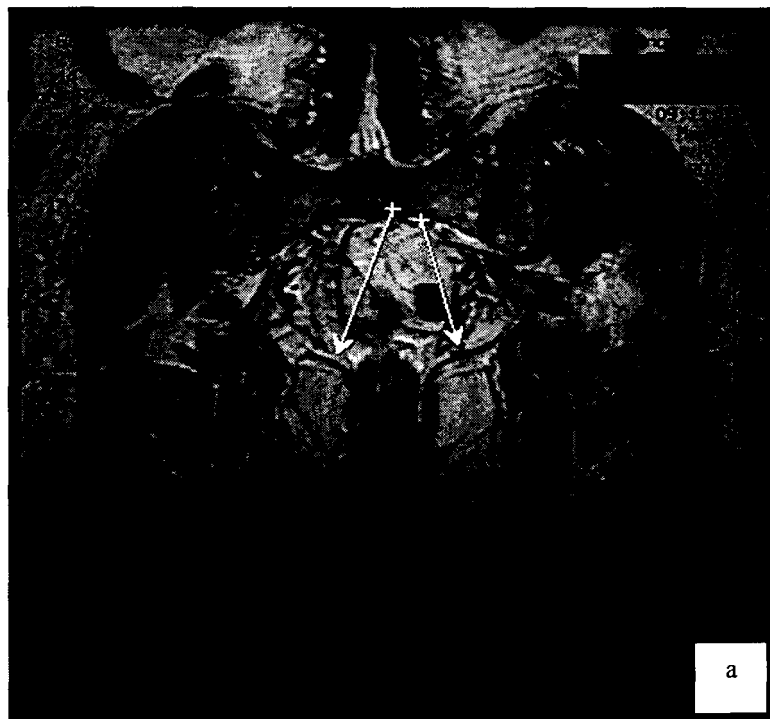


Рис. 9.

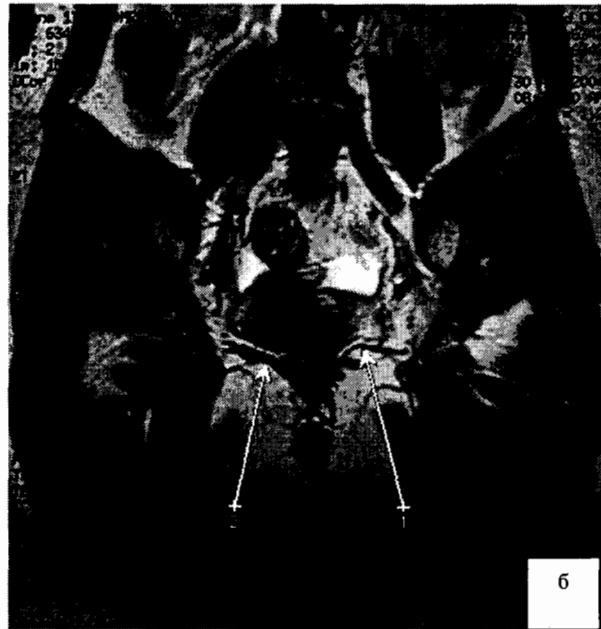


Рис. 10. МР-томограммы тазового дна: а – гипотрофия *m. levator ani* слева; б – атрофия *mm. levatores ani*.

На рис. 11 представлены томограммы больной Б., 56 лет, с тазовым пролапсом. Имеется сочетание ректоцеле и цистоуретроцеле. У больной отмечается стрессовое недержание мочи. Исследования проводились в покое и при максимальном натуживании. Как видно на томограммах подвижность пузырно-уретрального сегмента составляет более 5,5 см. Аноректальный угол в покое – 113°, при максимальном натуживании – 144°. Визуализируется ректо-вагинальная перегородка с дегенеративными изменениями апоневроза Денонвилье. Хорошо видно, что при натуживании, передняя стенка прямой кишки пролабирует в полость влагалища «карманом».



Рис. 11. МР-томограммы больной с тазовым пролапсом.

На рис. 12 представлены томограммы ректо-вагинальной перегородки нерожавшей женщины 23 лет с неизменённой ректо-вагинальной фасцией.



Рис. 12. 1 – апоневроз Денонвилье; 2 – передняя стенка прямой кишки.

Среди недостатков МР – исследования необходимо отметить проведение его только в горизонтальной позиции, невозможность использования МР-томографии при обследовании пациентов, страдающих клаустрофобией, сложности в использовании вспомогательной аппаратуры в условиях магнитного поля, невозможность задержки дыхания до 25-40 сек. пожилыми и тяжёлыми больными.

Таким образом, МРТ является приоритетным методом исследования больных с тазовым пролапсом. Дальнейшее техническое усовершенствование МР-установок и применение быстрых методик исследования несомненно расширит показания к их применению для диагностики данной патологии.

Литература

1. Петер А. Ринк, Магнитный резонанс в медицине. Основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу.- Москва, 2003.
2. Пушкарь Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин / Автореф. дисс... докт.мед.наук. – М.,1996.
3. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. – Харьков, 2000.
4. Strohbehn K. Normal pelvic floor anatomy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:683-696.
5. Strohbehn K, Ellis JH, Strohbehn JA, DeLancey JOL. Magnetic resonance imaging of the levator ani with anatomic correlation. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 277-285.

6. Tan IL, Stoker J, Zwamborn AW, Entius KAC, Calame JJ, Lameris JS. Female pelvis floor: endovaginal MR imaging of normal anatomy. *Radiology* 1998; 206: 777-783.
7. Hussain SM, Stoker J, Lameris JS. Anal sphincter complex: endoanal MR imaging of normal anatomy. *Radiology* 1995; 197: 671-677.
8. Healy JC, Halligan S, Reznick RH, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of the pelvic floor in patients with obstructed defecation. *Br J Surg* 1997; 84: 1555-1558.
9. Lienemann A, Anthuber C, Baron A, et al. Dynamic MR colpocystorectography assessing pelvic floor descent. *Eur Radiol* 1997; 7: 1309-1317.
10. Krut RH, Delemarre JBVM, Doornbos J, et al. Normal anorectum: dynamic MR imaging anatomy. *Radiology* 1991; 179: 159-163.
11. Fielding JR, Griffiths DJ, Versi E, et al. MR imaging of pelvic floor continence mechanisms in the supine and sitting position. *AJR* 1998; 171: 1607-1608.
12. Healy JC, Halligan S, Reznick RH, Watson S, Phillips RKS, Armstrong P. Patterns of prolapse in women with symptoms of pelvic floor weakness: assessment with MR imaging. *Radiology* 1997; 203: 77-81.
13. Klutke C, Golomb J, Barbaric Z, Raz S. The anatomy of stress incontinence: magnetic resonance imaging of the female bladder neck and urethra. *J Urol* 1990; 143: 563-566.
14. Stoker J, Rociu E, Zwamborn AW, Schouten WR, Lameris JS. Endoluminal MR imaging of the rectum and anus: technique, applications, and pitfalls. *RadioGraphics* 1999; 19: 383-398.
15. Sprenger D, Lienemann A, Anthuber C, et al. Functional MR imaging of the pelvic floor: its normal anatomy and pathological findings. *Radiologie* 2000 May; 40(5): 451-457.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РЕКТОЦЕЛЕ

Н.В. Олейник, В.Ф. Куликовский, А.В. Бабанин

Белгородская областная клиническая больница,
кафедра клинических дисциплин БелГУ

Ректоцеле – это пролабирование передней стенки прямой кишки во влагалище вследствие расхождения передней порции мышц, поднимающих задний проход (переднее ректоцеле) или, реже, задней стенки прямой кишки в сторону анокопчиковой связки вследствие расхождения задней порции мышц, поднимающих задний проход (В.Д.Федоров с соавт., 1984; Г.И.Воробьев с соавт., 2001 и др.). Диагностика ректоцеле нетрудна и возможна физикальными методами: в положении больной на гинекологическом кресле при натуживании определяется выпячивание задней стенки влагалища. При пальцевом исследовании прямой кишки также определяется выпячивание ее передней или задней стенки.

Однако при планировании оперативного лечения необходимо уточнить наличие или отсутствие сопутствующего проляпса слизистой прямой кишки, энтероцеле, а также атрофии или повреждения мышц тазового дна. В настоящее время в этих целях применяется проктография с натуживанием, электромиография, сонография. Однако каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Для решения всех перечисленных задач они должны применяться в комплексе. Ни один из них не в состоянии четко визуализировать мышечно-фасциальные структуры тазового дна и их взаимоотношения.

Всех этих недостатков лишена магнитно-резонансная томография. Основным преимуществом магнитно-резонансного исследования является возможность получения высококачественных изображений мягких тканей. Эта особенность при исследовании малого таза позволяет дифференцировать на томограммах и четко визуализировать мочевого пузырь, уретру, матку, влагалище, мышцы тазового дна и прямую кишку как отдельные органы. Это позволяет не только диагностировать ректоцеле, но выявить его патогенез в каждом конкретном случае, провести дифференциальную диагностику с другими видами проляпса и провести патогенетически обоснованное лечение.

Мы проводили МР-исследования на аппарате «СИГНА СЕЛЕКТ» фирмы «Дженерал Электрик» (США) со сверхпроводящим магнитом напряженностью магнитного поля 1 Тл

с использованием фазированной катушки DUALFLEX. Больные обследовались без какой-либо предварительной подготовки, лежа на спине. Для лучшей визуализации слизистой прямой кишки ее заполняли специальным контрастом: 300 г протертой картофельной массы с добавлением в нее 1,5 мл парамагнитного контрастного препарата Magnevist (Schering, Berlin, Germany). Исследования проводились по стандартным программам и с использованием импульсных последовательностей Spin Echo (SE) и Fast Spin Echo (FSE). Томограммы делались каждые 2 сек. в покое и при максимальном натуживании в сагитальной, коронарной и аксиальной проекциях.

На рис. 1 представлены динамические МР-проктограммы больной А, 45 лет, у которой диагностировано ректоцеле. На рис. 1а представлена МР-проктограмма в покое, демонстрирующая наличие умеренно выраженного выпячивания. На рис. 1б показана МР-проктограмма при максимальном напряжении. При этом выпячивание значительно увеличивается в размерах, что указано черной стрелкой. На рис. 1 в видно неполное освобождение кишки от контраста при опорожнении, хотя пациентка оказывает себе ручное пособие (белая стрелка)

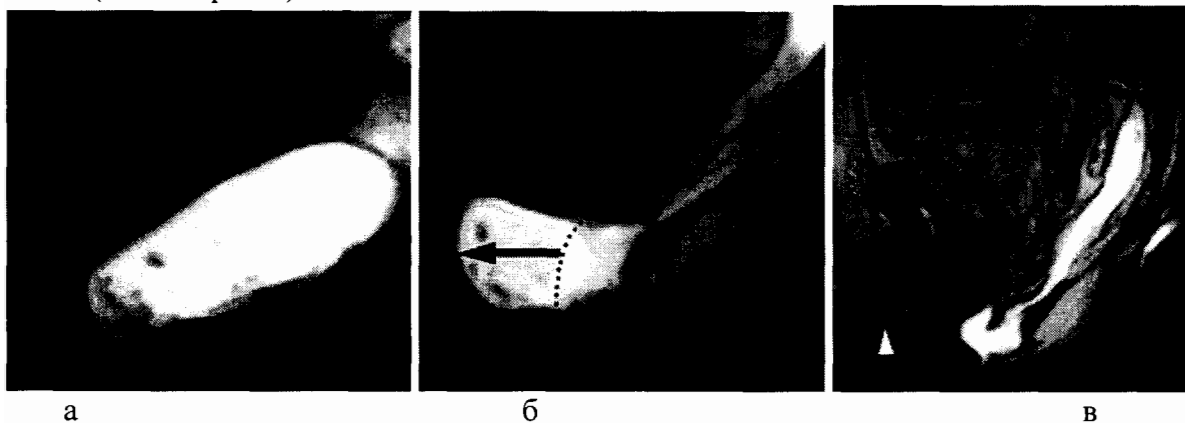


Рис. 1. Динамические МР-проктограммы больной А, 45 лет, показывающие наличие ректоцеле: а – в покое, б – при напряжении, в – при опорожнении.

На рис. 2 представлены сагиттальная и коронарная проекции у этой же больной, на которых видна атрофия мышц, поднимающей задний проход слева. Леваторы показаны стрелками.

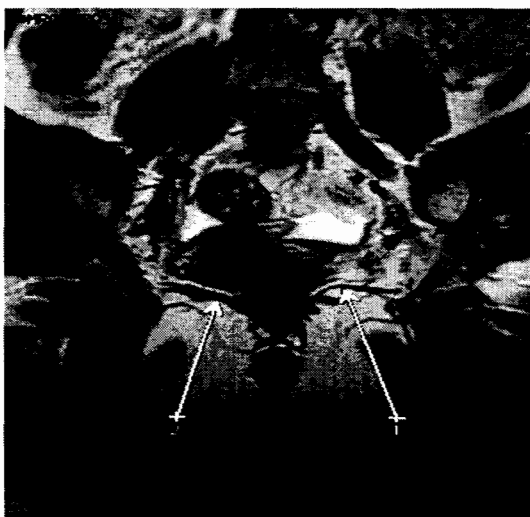
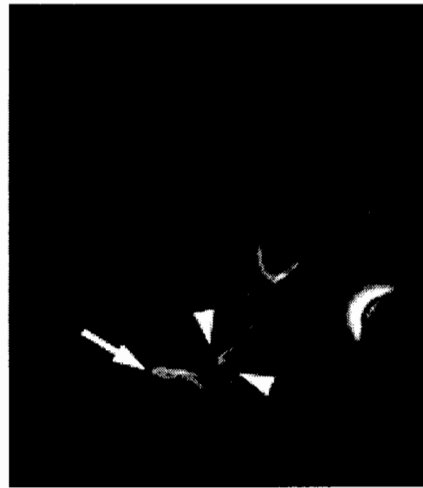


Рис. 2. МР-томограмма малого таза больной А. Коронарная проекция. Стрелками указаны мышцы, поднимающие задний проход. Слева резко выраженная атрофия мышц.



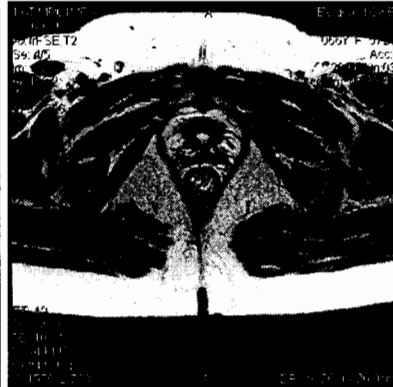
а



б



в



г



д

Рис. 3. Динамические МР-проктограммы в сагиттальной проекции больной Б, 42 лет: а – сагиттальная проекция при напряжении, б – сагиттальная проекция при напряжении после опорожнения, визуализируется ректоцеле (двойная стрелка) в сочетании с опущением слизистой прямой кишки (показано двумя обычными стрелками); в – аксиальная проекция при напряжении, визуализируется инвагинация слизистой прямой кишки в анальный канал; г – аксиальная проекция в покое, д – коронарная проекция, на которых видны неизменные, но разошедшиеся леваторы.

На рис. 3 представлены МР-томограммы больной Б, 42 лет. На рис.3 а в сагиттальной проекции при натуживании и на рис. 3 б при натуживании после опорожнения определяется ректоцеле в сочетании с пролапсом слизистой прямой кишки. Аксиальная проекция МРТ, произведенная после опорожнения при максимальном натуживании, также показывает инвагинацию слизистой, которая визуализируется в виде двойного контура. На следующем срезе и в коронарной проекции видны неиз-

мененные леваторы. Однако, в сравнении с нормой, угол между ними несколько больше, что свидетельствует об их расхождении.



Рис. 4. МР-томограмма больной В, 50 лет. Сагиттальная проекция при натуживании: сочетание ректоцеле и энтероцеле.

На рис. 4 представлена МР-томограмма таза больной В., 50 лет, в сагиттальной проекции при максимальном натуживании. В анамнезе у больной гистерэктомия. На снимке визуализируется ректоцеле небольших размеров (показано обычной стрелкой) и энтероцеле (показано двойной стрелкой).

Сагиттальная проекция также позволяет четко визуализировать апоневроз Денонвиллье и имеющиеся в нем дефекты. На рис. 5 а представлена МР-томограмма здоровой нерожавшей женщины с неизменной ректовагинальной фасцией. На рис. 5 б – МР-томограмма больной С, у которой отмечается выраженное ректоцеле (показано черной стрелкой). Кроме того, у больной отмечается истончение и прерывистость ректовагинальной фасции в верхних ее отделах и энтероцеле, расслаивающее верхнюю часть ректовагинальной перегородки (показано белой стрелкой). Энтероцеле в себя большой сальник, что делает невозможным установку диагноза при Реме-методе исследования (проктография с натуживанием + контрастирование барием петель кишечника).

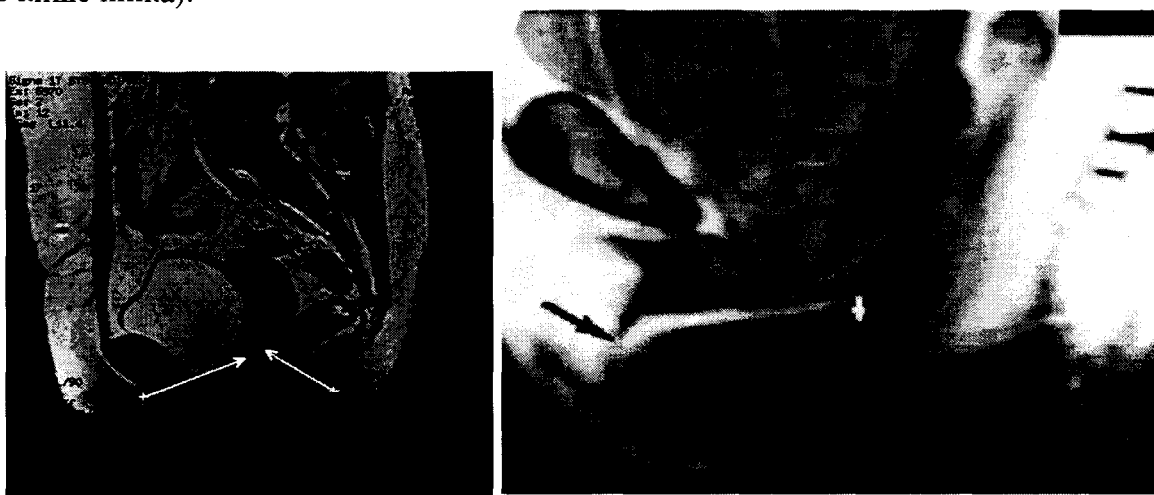


Рис. 5. МР-томограммы в сагиттальной проекции. Стрелками показан апоневроз Денонвиллье: а – в норме; б – истончение и прерывание в верхней трети, ректоцеле (черная стрелка), энтероцеле (белая стрелка).

Таким образом, четкая визуализация соединительнотканно-мышечных структур тазового дна, органов малого таза, многоплановость изображения дает возможность оценивать различные фасциальные и анатомические дефекты, которые могут отмечаться при ректоцеле. Это помогает правильно выбрать метод оперативного лечения, улучшить результаты лечения и избежать рецидивов заболевания.

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЫПАДЕНИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ У ВЗРОСЛЫХ

Н.В. Олейник, В.Ф. Куликовский

Белгородский региональный колопроктологический центр

Выпадение прямой кишки представляет собой выхождение всех слоев стенки прямой кишки через заднепроходное отверстие [3]. Ректальный пролапс является достаточно распространенной патологией и составляет около 9% среди всех колопроктологических заболеваний [1].

До настоящего времени, несмотря на большое количество работ, посвященных выпадению прямой кишки, остаются нерешенными многие вопросы и, в первую очередь, вопрос о выборе способа оперативного лечения. Известно более 200 хирургических ме-

тодов и их модификаций, предложенных для устранения этой патологии. Несмотря на огромное количество разработанных методов оперативного лечения проляпса все еще не существует консенсуса в выборе оптимального способа. Отдаленные результаты лечения оставляют желать лучшего. Так, по данным разных авторов, рецидивы заболевания после различного рода операций наблюдаются в 8-45% [4,7].

Все существующие методы оперативного лечения выпадения прямой кишки могут быть разбиты на пять групп [2]:

- операции на выпавшей части прямой кишки;
- операции, направленные на укрепление тазового дна и промежности;
- внутрибрюшные резекции дистальных отделов толстой кишки;
- операции ректопексии, или фиксации дистальных участков толстой кишки к неподвижным частям малого таза;
- комбинированные способы.

Внутрибрюшные операции при ректальном проляпсе имеют достаточно низкий процент послеоперационных рецидивов, но более высокий процент осложнений и летальности [7]. Выпадение прямой кишки может отмечаться у людей любого возраста. При развитии его у пожилых часто имеется высокий операционный риск из-за наличия сопутствующей патологии.

Задачей нашей работы является оценка ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения больных с ректальным проляпсом в Белгородском региональном колопроктологическом центре, анализ ошибок и причин неудовлетворительных исходов в целях их улучшения в дальнейшем.

За период времени с 1986 по 2003 гг. в отделении наблюдалось всего 66 больных с выпадением прямой кишки II-III степени. Средний возраст больных составил $65 \pm 5,6$ лет (38-91 год), женщин было 40, мужчин – 26.

У пожилых больных при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний мы производили операции на выпавшей части прямой кишки. Эту группу составили 10 пациентов в возрасте от 70 до 91 года. У всех больных имелась II-III степень проляпса с сопутствующей недостаточностью анального сфинктера II-III степени. Всем им произведена промежностная резекция выпавшего участка кишки. 6 больным операция произведена с оставлением избытка низведенной кишки с его последующим отсечением. Результаты прослежены, в среднем, на протяжении 3-х лет. У 2-х больных сформировались стриктуры на уровне колоанального анастомоза, у 2-х развился рецидив, и они были оперированы повторно с использованием этой же методики. У всех больных сохранялась недостаточность анального сфинктера, хотя у троих отмечено частичное восстановление функции держания (III ст. перешла во II ст.).

В связи с этим, остальным больным в последующем мы производили резекцию выпавшего участка кишки по Altemeier с формированием первичного колоанального анастомоза и дополняли ее сфинктеролеваторопластикой. Все операции прошли успешно. Каких-либо значительных осложнений в послеоперационном периоде не отмечено. У одной больной развилась воспалительная реакция в зоне анастомоза с частичным расхождением его краев по $\frac{1}{4}$ части окружности. Осложнение купировано проведением местной противовоспалительной терапии. Стриктуры в дальнейшем не отмечено. Однако через год у этой пациентки развился рецидив проляпса и она была оперирована повторно с оставлением избытка кишки и его последующим отсечением. У остальных больных результаты прослежены от 6 мес. до 1,5 лет. Стриктуры области анастомоза у них не отмечено. Функция держания улучшилась у всех больных, и все они были удовлетворены результатом лечения. Все операции производились под сакральной анестезией. Средняя длина выпавшей кишки составляла 11,6 см.

Таким образом, промежностная резекция выпавшего участка кишки является щадящим вмешательством, не требующим общего обезболивания. Послеоперационный период протекает с минимально выраженным болевым синдромом и хорошо перене-

сится всеми пациентами. В случае рецидива операция может быть произведена повторно и, по нашему мнению, она идеальна для больных пожилого возраста с наличием тяжелой сопутствующей патологией и высоким операционным риском. Функциональные результаты лучше у больных с формированием первичного колоанального анастомоза и с одновременной сфинктероплевропластикой.

У остальных больных мы производили внутрибрюшные фиксирующие операции. Они патогенетически более обоснованы и, по данным литературы, имеют меньший процент рецидивов [8].

30 больным произведена ректопексия по Зеренину-Кюммелю с фиксацией к крестцу передней стенки прямой кишки (модификация А.Н.Рыжих). Средний возраст этой группы больных составил $58,3 \pm 5,4$ лет. По нашим данным рецидивы в отдаленные сроки возникли в 10% случаев, что соответствует литературным данным. По-видимому, под влиянием перистальтических движений, повышения внутрибрюшного давления, силы тяжести заполненного калом дистального отдела кишечника швы иногда прорезают кишечную стенку раньше, чем развиваются достаточно прочные сращения – возникает рецидив. У ряда лиц образующиеся сращения постепенно растягиваются, прямая кишка отходит от крестца, но подвижность ее остается ограниченной, и поэтому рецидив бывает неполным.

Кроме того, у 12 больных после этой операции отмечалось прогрессирование запоров. У этой группы больных, по данным ирригограмм, имелась долихосигма. При изучении пассажа бария по толстой кишке до операции и после у них отмечалась задержка контраста в удлинённой сигмовидной кишке более 48 часов. У 6 больных запоры возникли после операции, и задержка бария отмечалась у них на уровне фиксации кишки, что, скорее всего, связано с ее жесткой фиксацией к крестцу и относительным сужением на уровне перекрута.

В связи с выше сказанным, в последние три года мы пользуемся следующей тактикой лечения. Всем больным в плане предоперационного обследования производим исследование пассажа бария по толстой кишке. При выявлении у них долихосигмы с задержкой пассажа бария свыше 48 часов производим ее резекцию с формированием ручного или аппаратного анастомоза “конец в конец” с последующей фиксацией заднебоковых отделов прямой кишки к крестцу полипропиленовой сеткой с оставлением свободной передней трети ее окружности для предотвращения сужения и развития колостазы по E.H.Wells [9]. Однако, в отличие от автора, для более прочной фиксации кишки к крестцу мы делаем это практически на всем его протяжении, используя сетку округлой формы, диаметром около 10 см (рис.1). В связи с техническими трудностями при наложении швов на нижние отделы крестца в глубине таза для фиксации к нему сетки мы используем тонкую металлическую пластинку с зазубренными штырями (по принципу кнопки Амелиной)¹. Методика позволяет значительно сократить время операции, при необходимости остановить кровотечение из вен крестцового сплетения, а соединение сетки с костной тканью (в эксперименте на животных) оказалось значительно прочнее шовного.

Используя в течение последних двух лет выше описанную тактику, нами произведено 10 операций (из них с резекцией сигмовидной кишки – 3). Все операции прошли успешно. Ни один больной не отмечал болей в области крестца. У всех больных с запорами после резекции инертного участка сигмовидной кишки восстановился нормальный пассаж. Однако у двух пациентов с нормальной функцией толстой кишки до операции пассаж после операции нарушился. У них была отмечена задержка бария на уровне фиксации кишки, что, по-видимому, связано все же с относительным сужением кишки сеткой, несмотря на оставление свободной передней трети ее окружности. Частичный рецидив в виде проляпса слизистой передней стенки прямой кишки возник у

¹ Приоритетная справка 2003100760 от 15.01.2003 г.

первых двух пациенток, оперированных по данной методике. Мы связываем это с тем, что по поводу недостаточности анального сфинктера и ректоцеле им дополнительно была произведена задняя кольпорафия с передней сфинктеролеваторопластикой без удаления образовавшегося избытка слизистой по передней стенке прямой кишки.

Чтобы избежать развития запоров в послеоперационном периоде, для фиксации прямой кишки к крестцу нами предложено использовать сетку Z-образной формы². Монофиламентная полипропиленовая сетка Z-образной формы с размерами продольной части около 10 см, боковыми частями – 8 см и шириной всех частей 3 см, по ее центральной части фиксируется к крестцу (рис.2). Задняя часть мобилизованной и максимально подтянутой кверху прямой кишки фиксируется к центральной части сетки. Боковые рукава сетки фиксируют кишку с разных сторон: один – по правой боковой, другой – по левой боковой полуокружности на расстоянии друг от друга (рис.3). При необходимости излишки длины боковых рукавов сетки отсекаются. Таким образом, кишка фиксируется со всех сторон, но на разных участках, что позволяет увеличить прочность фиксации и одновременно предупредить сужение кишки.

С использованием этой методики ректопексия произведена у 16 больных. Все пациенты обследованы через 6 и 12 месяцев после операции. Новых случаев развития запоров и рецидивов заболевания в этой группе не отмечено.

Многие авторы указывают на то, что слабость сфинктера заднего прохода, является, как правило, следствием, а не причиной выпадения прямой кишки. Поэтому после устранения проляпса кишки функция держания может в той или иной степени восстанавливаться. Вопрос о целесообразности одновременной сфинктеролеваторопластики при ректопексии все еще остается спорным [5,6,8]. Нами проведено сравнительное исследование двух групп больных с недостаточностью анального сфинктера II-III степени на фоне выпадения прямой кишки. Основную группу составили 20 больных, которым одновременно с ректопексией была произведена пердняя сфинктеролеваторопластика. Контрольную группу составили 15 больных, которым сфинктеролеваторопластика не производилась. Для объективизации симптомов инконтиненции мы использовали показатели аноректальной манометрии и электромиографии. Также производили проктографию в покое и при натуживании с определением величины аноректального угла. Эти же исследования проводили в послеоперационном периоде через 6 месяцев для оценки полученных результатов. В основной группе отмечены значительно лучшие послеоперационные результаты: континенция улучшилась у 16 больных (80%) основной группы против 8 больных (53,3%) ($P < 0,05$) в контрольной. Показатели аноректальной манометрии улучшились у 13 (75%) больных основной группы, составив в покое 29 ± 17 см вод. ст. до операции и 45 ± 21 см вод. ст. после операции; при произвольном сокращении анального сфинктера 61 ± 25 см вод. ст. до операции и 85 ± 31 см вод. ст. после операции ($P < 0,05$). В контрольной группе больных давление в покое и при произвольном сокращении повысилось только у 5 (33,3%) больных, составив в среднем в покое до операции 31 ± 16 см вод. ст., а после операции 38 ± 18 см вод. ст. ($P < 0,05$), а при произвольном сокращении мышцы 64 ± 18 см вод. ст. и 75 ± 26 см вод. ст. ($P < 0,05$) соответственно. Анализ проведенных исследований показал, что при значительном снижении анального тонуса и силы волевого сокращения соответственно изменяются анальный рефлекс и показатели электропроводимости мышц анального жома.

Определение величины аноректального угла в послеоперационном периоде у больных основной и контрольной групп показали в среднем большее отклонение его от нормы у больных контрольной группы.

Таким образом, сфинктеролеваторопластика простая и эффективная операция, которая не имеет противопоказаний и значительно улучшает континенцию после выпадения прямой кишки.

² Приоритетная справка 2003100759 от 15.01.2003 г.

Резюмируя полученные данные, можно констатировать, что к лечению ректального пролапса необходимо подходить дифференцированно. У больных пожилого возраста с наличием тяжелой сопутствующей патологии можно выполнять промежностные операции, которые, несмотря на свою патогенетическую необоснованность и достаточно высокий процент рецидивов, достаточно легко переносятся больными и имеют меньший процент осложнений. Всем остальным больным показаны внутрибрюшные фиксации прямой кишки к крестцу. У больных с запорами, вызванными инертностью проксимальных отделов толстой кишки, показана их резекция с последующей ректопексией. Устранение выпадения прямой кишки у большинства больных не является единственной задачей хирурга при этой патологии. Выздоровление будет не полным, если останется слабость анального сфинктера. Поэтому в большинстве случаев при ректальном пролапсе необходима коррекция тазового дна.

Рациональный выбор метода оперативного лечения этого заболевания обеспечивает выздоровление большинства больных.

Литература

1. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Сушков О.И. Лапароскопическая ректопексия // V Всеросс. конф. с междунар. участ. "Акт. пробл. колопроктологии": Тез. докл. – Ростов н/Д, 2001. – С.19-20.

2. Основы колопроктологии / Под ред. акад. РАМН, проф. Воробьева Г.И. – Ростов н/Д.: Изд-во "Феникс", 2001. – 416 с.

3. Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. – М.: Изд-во "Мед-практика". – 2001.- 300 с.

4. Holmstrom B., Ahlberg J., Bergstrom O. et al. Results of the treatment of rectal prolapse operated according to Ripstein // Acta Chir. Scand. – 1978.- V. 482. –P. 51.

5. Köhler A., Athanasiadis S. The value of posterior levator repair in the treatment of anorectal incontinence due to rectal prolapse – a clinical and manometric study // Langenbeck's Arch. Surg. – 2001. – V. 386. – P. 188-192.

6. Madoff R., Williams J.G., Caushaj P.F. Fecal incontinence // N. Engl. J. Med. – 1992.- V.326. – P.1002.

7. Madoff R., Mellgren A. One hundred years of rectal prolapse surgery // Dis. Col. Rect. – 1999. – V.42. – P. 441-450.

8. Prasad L.M. Perineal proctectomy, posterior rectopexy, and postanal levator repair for the treatment of rectal prolapse // Dis. Col. Rect. – 1986. – V.29. – P. 547.

9. Wells E.H. New Operation for rectal prolapse // Proct. Roy. Soc. Med. – 1959.- V.52. – P.602.

РЕЦИДИВНЫЙ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗ КАК СЛЕДСТВИЕ ИЗМЕНЕНИЙ БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ПАПИЛЛОТОМИЙ

В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьянаенко

Рецидивный холедохолитиаз относится к одной из наиболее сложных проблем в хирургии желчных путей [1, 2], в том числе, по причине неясности морфогенеза повторного камнеобразования, порождающего объективные противоречия точек зрения.

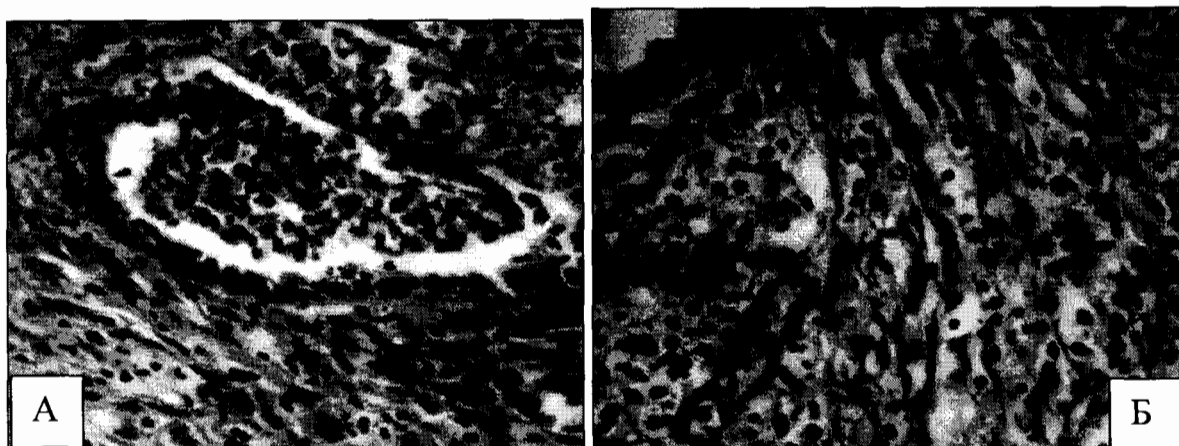
Располагая патоморфологическим материалом структур внепеченочных желчных путей после хирургических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БСДК), полученным в течение последних 10 лет, мы провели исследование возможной роли обусловленных постапиллотомическими изменениями сосочка изменений в развитии рецидивного холелитиаза.

Материалы и методы. Выполнено патоморфологическое исследование БСДК во всех его частях в 2-х случаях после однократных и повторных папиллотомий на сроке 3-х недель и 9 месяцев.

В одном случае нами изучены изменения БСДК у больного 62 лет с резидуальным холедохолитиазом, погибшего по суицидальной причине после двух последовательных клинически успешных папиллотомий. Повторная папиллотомия была выполнена через

14 суток после первичной. Больной погиб на 3-и сутки после повторной ЭПСТ. Общая длительность периода после первичной папиллотомии составляет таким образом 17 суток.

Результаты исследования и обсуждение. При патогистологическом исследовании выявлены полиморфные изменения, отражающие различные сроки после повреждения структур сосочка и имеющие особенности в сравнении с сопоставимыми (3-и сутки) наблюдениями после первичной папиллотомии.



Микрофото. Патоморфологические изменения БСДК на 17-е сутки после папиллотомии: скопление гнойного экссудата в просвете железы – «крипт-абсцесс» (А), поля незрелой грануляционной ткани вокруг желез (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 600

В области первичной папиллотомии к 17-м суткам признаки организации участков некрозов сочетались с проявлениями персистирующего воспаления. Наряду с умеренным и обильным количеством элементов незрелой грануляционной ткани, с многочисленными лимфоцитами и плазматическими клетками в части желез обнаружены массивные скопления лейкоцитарных масс со значительной примесью нейтрофилов и эозинофилов – картины по типу «крипт-абсцессов». Эпителий таких желез с выраженными дистрофическими изменениями, большей частью десквамирован. Прилежащая грануляционная ткань наиболее насыщена воспалительными клеточными элементами, содержит умеренное количество широких новообразованных сосудов капиллярного типа. В распределении структур формирующейся грануляционной ткани в области первичной папиллотомии на 17-е сутки видна зональность. Компоненты воспалительных изменений – лимфо-плазмоцитарный инфильтрат с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, занимают наиболее поверхностные слои стенки папиллотомического канала до уровня желез сосочка. В межсфинктерной строме более выражены признаки формирования грануляционной ткани, степень лейкоцитарной инфильтрации существенно уменьшается. В толще наружного соединительнотканного слоя сосочка в наибольшей степени выражены признаки созревания грануляционной ткани.

Таким образом, на 17-е сутки после ЭПСТ, как и ранее на 7-е, отмечена некоторая задержка фаз раневого процесса с относительно поздним началом организации – формирования и фибрирования грануляционной ткани. С одной стороны, это может быть связано с инфицированностью содержимого двенадцатиперстной кишки и папиллотомического канала. С другой, причиной является пропитывание некротизированных участков компонентами желчи, которое пролонгирует воспалительную реакцию на зону коагуляционного повреждения БСДК.

Существенные отличия изменений вследствие повторной папиллотомии выявлены в сопоставлении с описанными выше на 3-и сутки после первичной. В стенках папиллотомического канала при наличии коагуляционного некроза тканей, тромбирования артериальных сосудов и нарушений венозного кровообращения, свойственных данному

сроку после ЭПСТ, значительно больше выраженность острого воспаления с диффузным пропитыванием лейкоцитарным экссудатом до уровня наружного соединительнотканного слоя сосочка. Некротические массы, отторгнутые в просвет папиллотомического канала значительно пропитаны компонентами желчи. Изменения сосудов поверхностных участков помимо фибриноидного некроза заключаются в наличии выраженного острого деструктивного васкулита. Элементы грануляционной ткани кнаружи от зоны повторного папиллотомического разреза не выражены.



Микрофото. Изменения в области повторного папиллотомического разреза на 3-и сутки (первичная папиллотомия 17 суток назад): обширные очаги коагуляционного некроза, выраженное диффузное гнойное воспаление; отложения компонентов желчи на раневой поверхности.
Ув. X 135.

Таким образом, на ранних сроках после повторной папиллотомии в условиях, связанных с первичным вмешательством на БСДК, наблюдаются более выраженные воспалительные изменения.

На сроке 9 месяцев после первичной папиллотомии изучен 1 случай больного 78 лет, умершего от тромбоэмболических осложнений после операции по поводу острого холецистита. Патогистологически выявлены полное разрушение складок-клапанов слизистой оболочки, значительная атрофия желез и сфинктерных элементов стенки сосочка, преобладание фиброзирования и слабо выраженная мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация. Деэпителизированные поверхности папиллотомического канала, особенно в мелких отлогих участках поверхностей, покрыты зернистыми, хлопьевидными и замазкообразными частицами компонентов желчи. В окружающей соединительной ткани не выявлено значимых признаков хронического воспаления на эти частицы как на инородные тела. Помимо их возможной инертности это может свидетельствовать об остром образовании микролитов на деэпителизированной и лишенной антилитогенных свойств поверхности. Данная особенность структуры папиллотомического канала представляется значимой с точки зрения возможностей рецидивного холелитиаза после папиллотомий, поскольку откладывающиеся преципитаты из компонентов желчи, не стабилизированные вырабатываемой в норме эпителием и железами желчных путей слизью, могут служить «центрами нуклеации» рецидивных камней.

Особенностью сформированной в области папиллотомического канала соединительной ткани является ее относительно высокая клеточность с наличием молодых форм фибробластов, что свидетельствует о пролонгированном характере фиброгенеза. В периваскулярных участках имеются мелкие очаги продуктивного воспаления с наличием плазматических клеток. Наличие лимфо-плазмоцитарных и макрофагальных элементов в клеточном составе соединительной ткани папиллотомического канала также является фактором пролонгирования фиброгенеза.

Заключение. Выявленные изменения тканей БСДК в различные сроки после папиллотомий свидетельствуют о высокой вероятности первостепенного значения по-

вреждений эпителиальных структур (покровного эпителия и желез) как факторов рецидивного холедохолитиаза в связи с утратой стабилизирующего действия секреторных компонентов структур сосочка на компоненты желчи, а также наличием провоцирующих микролитиаз дезэпителизированных поверхностей. При этом наш клинический опыт свидетельствует, что образующиеся в папиллотомическом канале рецидивные камни отличаются мягкой консистенцией, рыхлой структурой и несложно удалимы инструментальным разрушением.

Литература

1. Гостищев В.К., Мисник В.И., Меграбян Р.А. // *Анналы хирургической гепатологии*. Москва. – 1998. – Т. 3. – С. 48-49.
2. Нечай А.И. // *Хирургия*. – 1998. – № 9. – С. 37-41.

СТРУКТУРНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ОСНОВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАПИЛЛОТОМИЙ

В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьянаенко

Вопросы профилактики и лечения осложнений эндоскопической папиллотомии (ЭПСТ) при желчнокаменной болезни, особенно ее осложненных форм, являются одними из важнейших и до настоящего времени непросто решаемых в хирургии желчных путей. Наш опыт клинико-морфологических исследований (более 500 аутопсий) и эндоскопических вмешательств (769) на большом дуоденальном сосочке (БСДК) позволил сформулировать ряд позиций, которые в настоящее время являются определяющими для тактики вмешательств на сосочке при осложненных формах желчнокаменной болезни, предупреждении и лечении осложнений ЭПСТ.

Структурными предпосылками возникновения кровотечений после ЭПСТ являются особенности строения интрамуральных кровеносных сосудов БСДК: относительно слабое развитие мышечно-эластических структур стенки артерий, их тонкостенность и относительно широкие просветы (индекс Керногана 0,12-0,15), слабая выраженность мышечных элементов в стенках вен наряду с их внутрисфинктерным расположением. Кровотечения при ЭПСТ целесообразно дифференцировать на связанные с острой печеночной недостаточностью (холемические) и обусловленные пересечением крупных сосудов в толще стенки БСДК, что требует различной лечебной тактики: экстренное оперативное вмешательство при пересечении крупных сосудов и интенсивная гемостатическая терапия при холемических кровотечениях. Заживление папиллотомических ран отличается отсроченностью фазы организации раневого процесса, что обуславливает невысокий риск возникновения кровотечений при повторных ЭПСТ в связи со слабым развитием кровеносных сосудов грануляционной ткани. Риск возникновения кровотечений при повторной ЭПСТ в позднем периоде возрастает вследствие вовлечения сосудов БСДК в соединительнотканый рубец, деформации и изменения топографии компонентов стенки рассеченного сосочка.

Разделение ретродуоденальных перфораций на проксимальные и дистальные необходимо для осуществления рациональной лечебной тактики в случае их возникновения: при проксимальных предпочтительным является консервативное лечение, при дистальных – экстренная операция.

Возникновение острого панкреатита как осложнения папиллотомии не связано с дистантным термическим воздействием папиллотома. Острый панкреатит развивается как следствие прямого повреждения панкреатического протока папиллотомом, коагуляцией или введением в проток контрастного вещества с развитием внутрипротоковой гипертензии. В данных ситуациях показана папиллотомия с декомпрессивной целью.

В итоге проведенных исследований и внедрения их результатов, учета динамики изменений БСДК при различных клинических вариантах осложненной желчнокаменной болезни и после предшествующих вмешательств на нем, использования разрабо-

танных клинических алгоритмов профилактики основных осложнений ЭПСТ, применения дифференцированного подхода в лечении их разных вариантов удалось снизить частоту осложнений после ЭПСТ с 8,0 до 2,1%, а общую летальность с 2,0 до 0,4%.

Полученные результаты позволяют также сделать ряд излагаемых ниже практических рекомендаций.

Планирование типов вмешательств на БСДК должно осуществляться с учетом как его внешней формы, так и топографо-анатомических взаимоотношений в околососочковой зоне. Протяженность папиллотомии необходимо рассчитывать исходя из протяженности видимой и интрамуральной части сосочка. Соответственно длина ЭПСТ наименьшая при точечной форме БСДК, являющейся, как правило, следствием атрофических процессов, и наибольшая – при цилиндрической, чаще обусловленной гиперпластическими изменениями его структуры.

С целью профилактики кровотечений после ЭПСТ необходимо избегать больших разрезов при выраженной механической желтухе; декомпрессия билиарного дерева в этих случаях осуществляется путем назобилиарного дренирования. Особенности строения как артерий, так и вен БСДК обуславливают активную хирургическую тактику при кровотечениях после ЭПСТ в случае пересечения крупных сосудов.

Повторные вмешательства на БСДК в ранние сроки не опаснее первичных ЭПСТ по риску кровотечения. В более поздние сроки (3-4 месяца) необходимо учитывать изменения БСДК вследствие рубцевания и ограничивать длину папиллотомии для профилактики возможного кровотечения из крупных артерий, подтянутых к устью предыдущей ЭПСТ.

Профилактика рестенозов БСДК после ЭПСТ должна основываться на выполнении первичного вмешательства в полном объеме, с учетом возможности возникновения осложнений. Малые, этапные ЭПСТ, сопровождаясь более выраженными воспалительными явлениями, предопределяют большую степень последующего рубцевания.

При возникновении ретроудоденальной перфорации после ЭПСТ необходимо определить по совокупности признаков ее вид – в зависимости от этого следует выбирать лечебную тактику.

С целью профилактики острого панкреатита после ЭПСТ необходимо учитывать взаимоотношения терминального отдела холедоха и вирсунгова протока при различных формах БСДК. Трудности канюляции, неоднократное попадание папиллотома в ГППЖ обуславливают необходимость выбора другого вида папиллотомии.

В условиях холангита причиной острого панкреатита может стать рефлюкс инфицированного содержимого в панкреатический проток при выполнении РХПГ вследствие повышения билиарного давления из-за отсутствия дренажа через БСДК. В данной ситуации при выполнении РХПГ следует вводить минимум контрастного вещества, необходимый для контроля правильного положения папиллотома с последующей декомпрессивной ЭПСТ. В случаях необходимости уточнения изменений желчных протоков последующая РХПГ должна выполняться при наличии свободного оттока содержимого через рассеченный БСДК.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ПЕРФОРАЦИЙ ПОСЛЕ ПАПИЛЛОТОМИИ

В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьяненко

Ретроудоденальные перфорации после эндоскопической папиллотомии (ЭПСТ) являются одним из грозных осложнений, относительно профилактики и лечения которого до сих пор нет согласия среди специалистов, осуществляющих эндоскопические вме-

шательства на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БСДК).

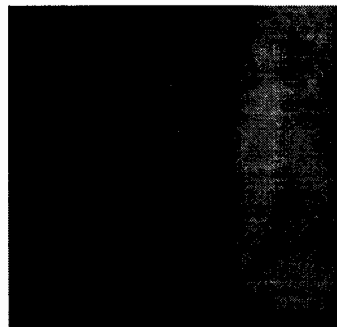
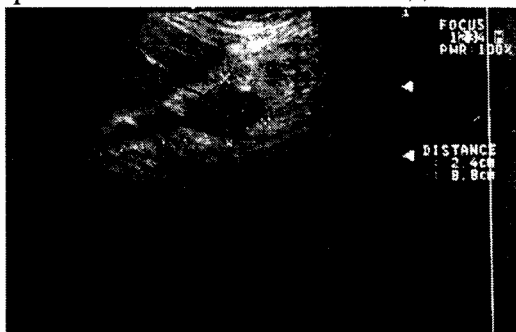
Нами при клиническом анализе 2-х случаев ретродуоденальных перфораций после ЭПСТ, встретившихся в общем числе 769 папиллотомий, выполненных нами за 10 лет. На материале 144 аутопсий проведено гистотопографическое исследование области вхождения общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку и прилежащей части головки поджелудочной железы, определение протяженности сфинктерных образований сосочка, из них в 43 наблюдениях моделирована ЭПСТ с целью определения протяженности возможного папиллотомического разреза и его зависимости от внешних характеристик сосочка.

Имея опыт 769 папиллотомий, мы столкнулись в 2-х случаях с ретродуоденальной перфорацией, как осложнением после ЭПСТ, что составило 0,26%. Приводим оба примера как иллюстрацию различных клинических вариантов данного осложнения.

Больная К., 69 лет поступила в гепатологический центр для лечения по поводу механической желтухи (общий билирубин 368 мкмоль/л). В анамнезе инфаркт миокарда (1,5 года назад); у больной ожирение III ст., Н ШБ. Диагностирована дилатация холедоха с наличием в нем множества теней конкрементов. Через 2 часа после ЭПСТ у больной возникли резкие боли в правом подреберье, ухудшилось общее состояние, появились признаки перитонита. Больной в экстренном порядке выполнена лапаротомия. Обнаружено желчное пропитывание забрюшинной клетчатки справа от двенадцатиперстной кишки, там же очаги стеатонекроза. После мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру-Клермону обнаружено перфоративное отверстие на задней стенке нисходящей части двенадцатиперстной кишки размером 2х3 мм. Отверстие ушито, произведено дренирование брюшной полости и забрюшинной клетчатки. Однако на 2-е сутки больная умерла от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности.

Ретродуоденальные перфорации могут протекать и в другой клинической форме, требуя иного подхода к лечению.

Больная Б., 56 лет, поступила в гепатологический центр с резидуальным холедохолитиазом, механической желтухой (общий билирубин 68 мкмоль/л). 6 месяцев назад произведена лапароскопическая холецистэктомия. На холангиограммах обнаружены 2 конкремента холедоха диаметром до 0,8 см с дилатацией протока до 13 мм. Выполнена ЭПСТ без технических особенностей. Через сутки после папиллотомии у больной появились интенсивные боли в правом подреберье с иррадиацией в правую поясничную область, повысилась температура, развился сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерных нейтрофилов 12%). При УЗИ между двенадцатиперстной кишкой и почкой справа выявлено скопление жидкости.



Снимок 1. скопление жидкости забрюшинно (стрелка); газ забрюшинно (двойная стрелка).

В связи с отсутствием перитонеальных симптомов лапаротомия больной не показана, выполнены назобилиарное дренирование, постоянная декомпрессия желудка и двенадцатиперстной кишки, назначена противовоспалительная терапия. В результате проведенного лечения состояние больной улучшалось, нормализовалась температура, исчез болевой синдром. Отмечалось прогрессирующее уменьшение количества жидкости в забрюшинной клетчатке. Больная выписана, осмотрена через полгода, жалоб не предъявляет.

В первом случае мы столкнулись с классическим вариантом перфорации задней стенки двенадцатиперстной кишки, при котором расходятся стенки органов и агрессивное кишечное содержимое поступает в забрюшинную клетчатку. При этом происходит протеолитическое расплавление тканей и образование стеатонекрозов. Очевидно, что с самого начала процесс распространения агрессивного содержимого двенадцатиперстной кишки по забрюшинной клетчатке имеет необратимую форму, ткани быстро инфицируются. Поэтому консервативное лечение при данном варианте ретродуоденальной перфорации не имеет перспектив. Данный тип перфораций мы характеризуем как дистальный. Механизм его развития представлен на рисунке 1.

Место расхождения стенок ОЖП и 12-
типерстной кишки с попаданием желчи и

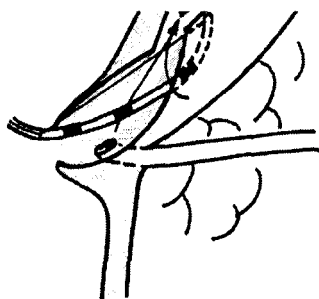


Рис. 1. Схема развития дистального типа перфорации ОЖП вследствие папиллотомии за пределы его интрамуральной части.

Во втором случае возникла микроперфорация дистального отдела общего желчного протока, которую можно объяснить только коагулирующим действием дистальной части режущей струны, погруженной в желчь и касающейся стенки холедоха. При этом разрез БСДК оказывается дистальнее, микроперфорация проксимальнее. Поэтому болевой синдром возник только через сутки, поскольку желчь менее агрессивна по отношению к тканям, чем кишечное содержимое, и даже некротизированные ткани сдерживают некоторое время ее распространение. Перфорации такого типа мы обозначаем как проксимальные относительно устья главного панкреатического протока,

Зона некроза стенки ОЖП при «закипании» желчи в области дистальной части струны папиллотома

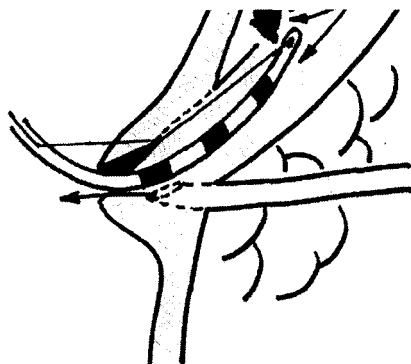


Рис. 2. Схема развития проксимального типа перфорации общего желчного протока.

При гистотопографическом исследовании установлено, что в месте вхождения протоков в стенку двенадцатиперстной кишки основной объем составляет волокнистая со-

единительная ткань с включениями жировой, формирующая единый мягкий остов в месте прилегания головки поджелудочной железы к кишке и образования диастазов ее мышечной оболочки в местах входа протоков. Соединительнотканые элементы из области угла между стенкой общего желчного протока и двенадцатиперстной кишкой непрерывно продолжаются как в соединительнотканый (фиброзно-мышечный) слой стенки канала сосочка, так и в междольковую строму головки поджелудочной железы по ходу главного протока. Проксимальнее общего желчного протока таким образом создается достаточно широкий соединительнотканый каркас, изолирующий передне-латеральную (обращенную к кишке) стенку протока от ткани поджелудочной железы. Дистальнее – в месте входа главного панкреатического протока, имеется более тесный контакт области вхождения протоков в кишку и ткани поджелудочной железы, которая вместе с продольными мышечными элементами мелкими дольками проникает в область угла между протоками.

Длина дуоденальной части сосочка достоверно отличалась в зависимости от формы. При этом наибольшей вариативностью характеризуется цилиндрическая форма.

При измерении расстояния от устья сосочка до общего желчного протока выявлена его наибольшая величина при цилиндрической форме сосочка, которая достоверно больше, чем при точечной форме БСДК. Корреляционная связь между формой сосочка, расстоянием от устья до общего желчного протока закономерно отрицательная сильная ($r = -0,81$).

Расстояние от устья сосочка до основания поперечной складки в зависимости от формы сосочка достоверно не отличалось, составляя в среднем 12,5 мм, 9,3 мм и 7,7 мм соответственно при цилиндрической, конической и точечной формах.

Однако корреляционная зависимость между длиной дуоденальной части БСДК и расстоянием до основания поперечной складки оказалась в зависимости от формы сосочка, уменьшаясь в ряду: цилиндрическая ($r = 0,796$), коническая (0,424), точечная (0,280). Данный факт указывает на то, что наименее постоянна и, видимо, наименее надежна как анатомический ориентир связь между этими характеристиками сосочка при его точечной форме.

При анализе связи длины дуоденального отдела и расстояния от устья сосочка до общего желчного протока корреляционной связи не выявлено. Однако при сопоставлении внешних анатомических параметров сосочка с суммарной длиной его интрамуральных частей (в толще подслизистой основы и мышечной оболочки) получены данные, свидетельствующие о зависимости расстояния от устья сосочка до раскрытия общего желчного протока от длины интрамуральных частей БСДК. Средняя длина интрамуральных частей при цилиндрической форме составила $8,62 \pm 0,60$ мм и оказалась достоверно большей в сравнении с конической формой ($6,50 \pm 0,57$ мм; $p < 0,05$) и точечной ($4,70 \pm 0,68$ мм; $p < 0,001$). Суммарно, без подразделения на формы, между протяженностью разреза до общего желчного протока и длиной интрамуральных частей сосочка выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r = 0,773$). При подразделении на формы оказалось, что наибольшая зависимость данных параметров имеется при конической ($r = 0,879$) и точечной ($r = 0,894$) формах БСДК. Полученные данные свидетельствуют о том, что определяющей в возможной папиллотомической протяженности разреза является длина интрамуральных частей сосочка, а внешний вид дуоденальной части БСДК отражает его особенности закономерно и является наименее надежным при точечной форме.

Выводы. Таким образом, установлена связь внешней формы БСДК с протяженностью его интрамуральных отделов, что определяет необходимость дифференцированного подхода при выборе длины папиллотомического разреза для профилактики развития ретродуоденальных перфораций. Риск последних наибольший при точечной форме БСДК. Ретродуоденальные перфорации целесообразно подразделять на 2 охарактеризованных нами типа с учетом разной лечебной тактики при их возникновении. При

дистальных перфорациях показано экстренное оперативное вмешательство; при проксимальных – возможно консервативное лечение, включающее назобилиарное дренирование.

Литература.

1. Брискин Б.С., Эктов П.В., Карцев А.Г. // Эндоскопическая хирургия. 2003, №1, С. 30.
2. Зубарев Л. А., Кузовлев Н. Ф., Гальперин Э.И. // Материалы Российского симпозиума «Осложнения эндоскопической хирургии». Москва. – 1996. – С. 192.
3. Польшко С.И., Москалев А.П. // IV конференция хирургов – гепатологов «Современные проблемы хирургической геронтологии»: Тез. Докл. – Тула, 1996.- Т.1. – С. 105.
4. Соколов Л.К., Агейчева М.В., Малкерова Н.Н. и др. // Хирургия. – 1995.- №5. – С. 22.
5. Шаполянц С.Г. // Материалы Российского симпозиума «Осложнения эндоскопической хирургии». – Москва. – 1996. – С. 228.
6. Cotton P.B., Lehman G., Vennes J. et al. // Gastrointestinal Endoscopy – 1991 – Vol. 37, № 3. – P. 383.
7. Leese T., Neoptolemos J. P., Carr – Locke D.L. // Brit. J. Surg. – 1985.- Vol. 72. – P. 215.

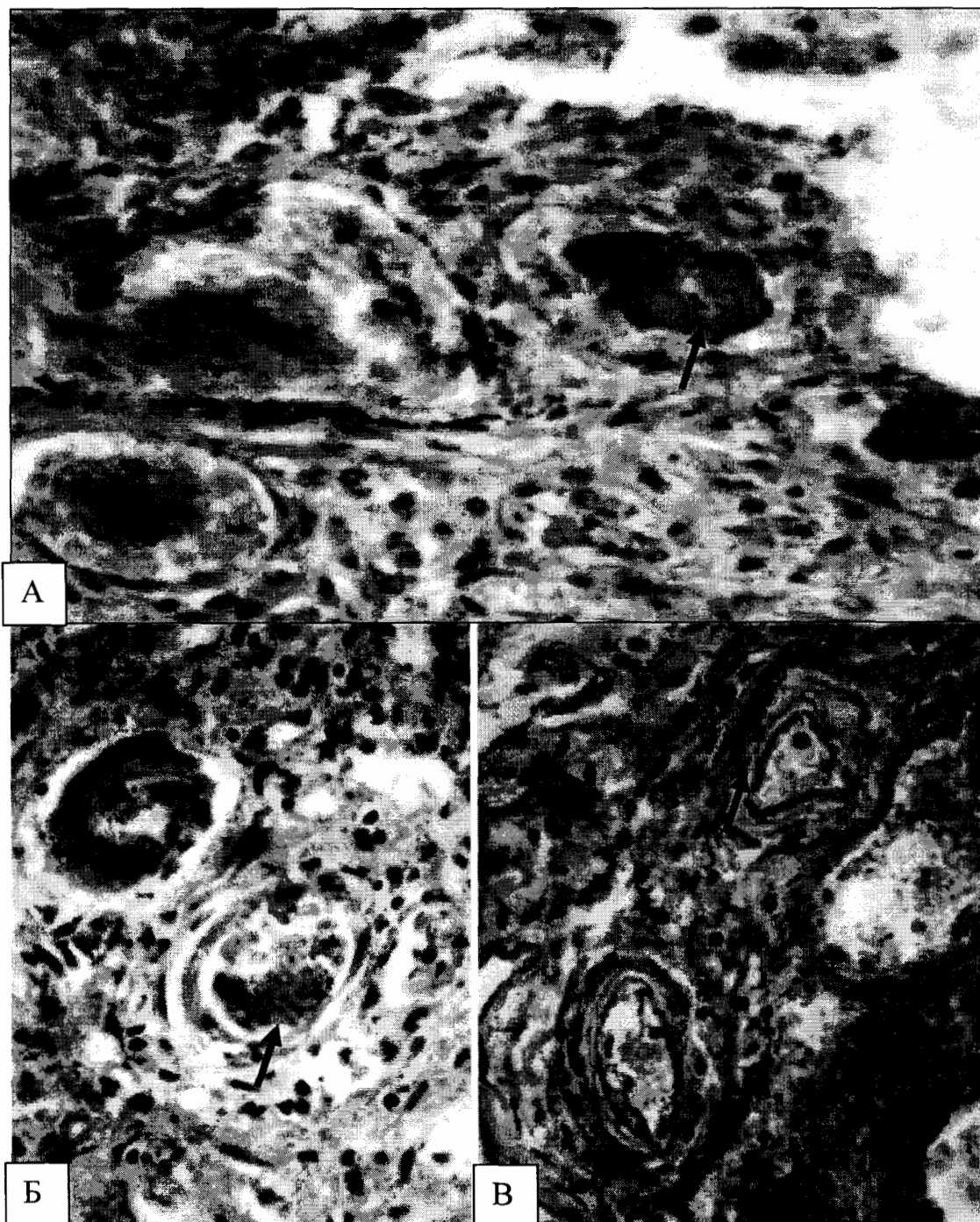
ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПАПИЛЛОТОМИЙ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВОВАШИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА А БОЛЬШОМ ДУОДЕНАЛЬНОМ СОСОЧКЕ (морфологическое обоснование)

В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьянаенко

Актуальность. Одним из наименее изученных вопросов в хирургии желчных путей являются морфологические изменения большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) после эндоскопических вмешательств на нем – эндоскопической папиллотомии (ЭПСТ), что отчасти связано с объективными сложностями набора первичного материала исследования.

Материалы и методы. С учетом явной роли изменений БСДК после предшествовавших вмешательств на нем в развитии осложнений при выполнении повторных операций, мы провели морфологическое исследование особенностей заживления папиллотомических разрезов в различные сроки. Использован материал 13 аутопсий (4 мужчины, 9 женщин в возрасте от 62 до 82 лет). В 1 случае непосредственной причиной смерти было кровотечение после папиллотомии, в 1 – холангиогенные абсцессы печени, в остальных смерть наступила от причин, непосредственно не связанных с вмешательствами на БСДК (инфаркты миокарда, тромбоэмболии легочных артерий, суицид). По срокам наблюдений материал представлен 7 случаями на 3-и сутки после первичной папиллотомии, 2 случаями на 7-е сутки, 1 случаем на 9-е сутки после первичной и 2-е после повторной папиллотомии, 1 – на 17-е сутки после первичной и 3-и после повторной папиллотомии, 1 – через 30 суток, 1 – через 9 месяцев после ЭПСТ.

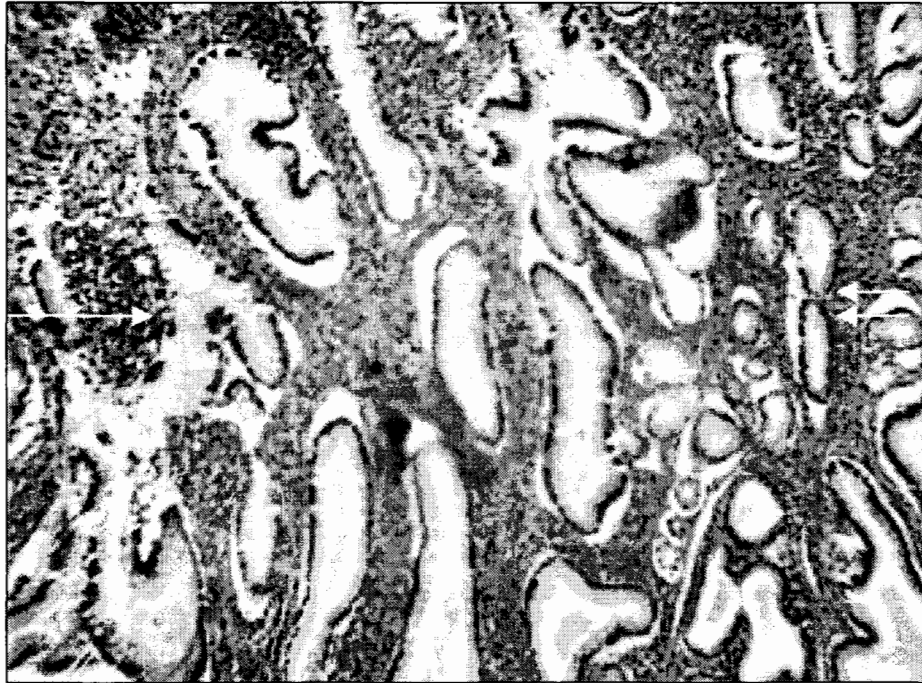
Результаты исследования и обсуждение. Патоморфологическая картина изменений БСДК в ранние сроки (3, 7, 9 суток) свидетельствует об относительной пролонгированности экссудативной фазы воспаления и более позднем формировании элементов грануляционной ткани, прежде всего, кровеносных сосудов в сравнении с типичной динамикой воспалительного процесса. Одним из основных факторов этого вероятнее является среда дуоденального содержимого, содержащего агрессивные компоненты. Распространенный тромбоз артериальных сосудов, обусловленный коагулирующим действием папиллотомии, наряду с относительно слабым развитием сосудов грануляционной ткани к исходу первой недели после папиллотомии создают благоприятные условия для повторной операции в течение данного срока с небольшим риском возникновения клинически значимых кровотечений.



Микрофото 1. Патоморфология сосудов БСДК на 7-е сутки после папиллотомии: обтурирующий фибриновый тромб (стрелка) в артерии, резкая дилатация и полнокровие вен (А), смешанный тромб (стрелка) в мелкой вене между железами (Б), фибриноидный некроз периваскулярных участков (стрелка), полнокровие и эритроцитозы в венах (В). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 600

Источником последних в большей степени могут быть кавернозно измененные вены. Преувеличенной, по нашему мнению, является опасность кровотечений из новообразованных сосудов грануляционной ткани.

На изученном материале нами также установлено, что отсутствует значимое дистантное действие диатермического тока на вирсунгов проток, так как не выявлены воспалительные изменения и повреждения структур его стенки, а также межпротоковой перегородки.



Микрофото 2. Структура межпротоковой перегородки и ее поверхностей со стороны общего желчного протока (стрелка) и главного панкреатического протока (двойная стрелка) на 7-сутки после папиллотомии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 600

На ранних сроках после повторной папиллотомии в условиях, связанных с первичным вмешательством на БСДК, наблюдаются более выраженные воспалительные изменения.

Данное обстоятельство имеет клиническое значение с точки зрения вероятности развития постпапиллотомических стенозов, так как выраженность поствоспалительного фиброза прямо коррелирует с выраженностью воспалительной реакции. В связи с этим представляется оправданным выполнение максимально возможных по протяженности папиллотомий при первичных вмешательствах, рассчитанных на полную санацию билиарного дерева и ликвидацию билиарной гипертензии. Этапные папиллотомии следует, видимо, считать оправданными у пациентов с выраженной степенью механической желтухи, холангитом, поскольку они отличаются высоким риском ахолических кровотечений, что вынуждает нас применять назобилиарное дренирование после «ограниченной» ЭПСТ. В связи с особенностями интрамурального кровеносного русла БСДК риск клинически значимых кровотечений при небольшой длине папиллотомического разреза (3-4 мм), достаточного для проведения назобилиарного зонда, практически сводится к нулю.

На сроке 30 дней после ЭПСТ изучен 1 случай больного 69 лет, умершего от панкреатогенного сепсиса, связанного с ранее (до ЭПСТ) развившимся билиарным панкреонекрозом хвоста железы с формированием абсцессов левого поддиафрагмального пространства. При этом был достигнут клинический эффект папиллотомии – разгрузка желчных путей с ликвидацией механической желтухи.

Макроскопическая картина БСДК представлена на макрофото 3.



Макрофото 3. Внешний вид папиллотомического канала (двойная стрелка) и общего желчного протока через 30 дней после ЭПСТ: сосок рассечен на протяжении 1,2 см до поперечной складки, устье вирсунгова протока расположено в области 19 часов циферблата (стрелка). Просвет холедоха широкий, свободно проходим

Патогистологически выявлено практически полное разрушение складок-клапанов, с сохранением трабекулярного рельефа канала сосочка и фрагментов слизистой оболочки лишь на его отдельных участках. Железы сосочка атрофированы. На всем протяжении папиллотомического канала определяется тонковолокнистая, с умеренной плотностью клеточного состава соединительная ткань

На сроке 9 месяцев после ЭПСТ патогистологически выявлены полное разрушение складок-клапанов слизистой оболочки, значительная атрофия желез и сфинктерных элементов стенки сосочка, преобладание фиброзирования и слабо выраженная мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация. Дезэпителизированные поверхности папиллотомического канала, особенно в мелких отлогах участках поверхностей, покрыты зернистыми, хлопьевидными и замазкообразными частицами компонентов желчи. Данная особенность структуры папиллотомического канала представляется клинически значимой с точки зрения возможностей рецидивного холелитиаза после папиллотомий, поскольку откладывающиеся преципитаты из компонентов желчи, не стабилизированные вырабатываемой в норме эпителием и железами желчных путей слизью, могут служить «центрами нуклеации» рецидивных камней.

Заключение. Наши клинические наблюдения показывают, что в результате фиброзных изменений отмечается «подтягивание» орального угла папиллотомического разреза вверх, с приближением его к поперечной складке, иногда с уходом под нее. С учетом расположения в проекции поперечной складки крупных интрамуральных артерий постпапиллотомический фиброз и связанные с ним изменения топографии структур в области впадения протоков в двенадцатиперстную кишку значительно повышают риск кровотечений после повторных папиллотомий в позднем периоде в сравнении с первичной ЭПСТ.

Предложенный алгоритм действий по профилактике постпапиллотомических кровотечений и изменение лечебной тактики при них позволили в совокупности снизить летальность от них до 0,2%.

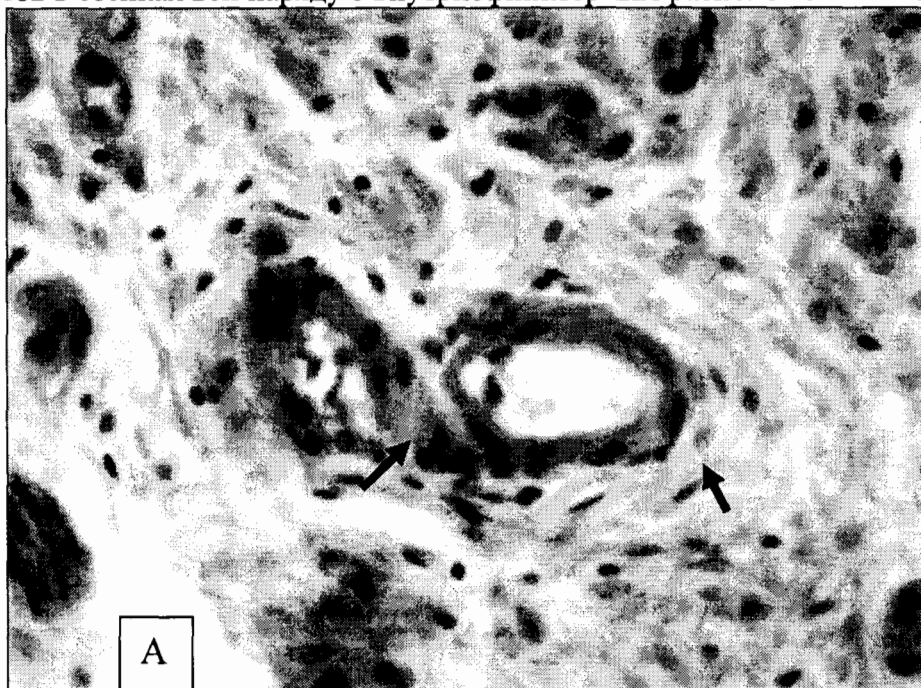
К ВОПРОСУ О РИСКЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И ПОВТОРНЫХ ПАПИЛЛОТОМИЯХ.

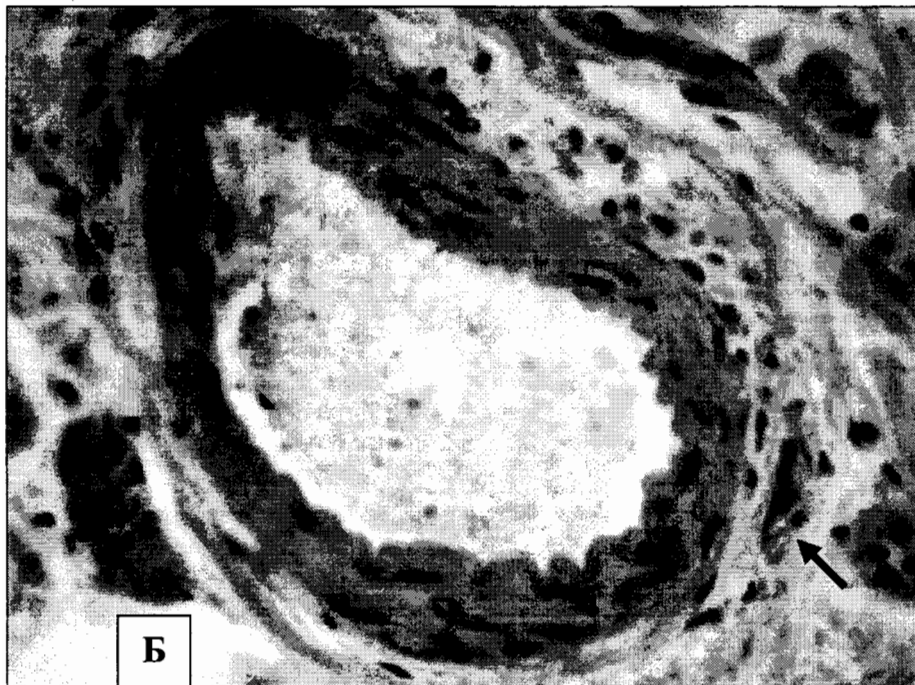
В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьянаенко

Актуальность. Несмотря на то, что изучены практически все причины возникновения кровотечений после ЭПСТ, роль структурных особенностей интрамуральных сосудов БСДК на наш взгляд, изучена недостаточно. Кровотечения являются одним из основных серьезных осложнений эндоскопических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БСДК). Данное осложнение встречается у 2-11% больных. (1-5)

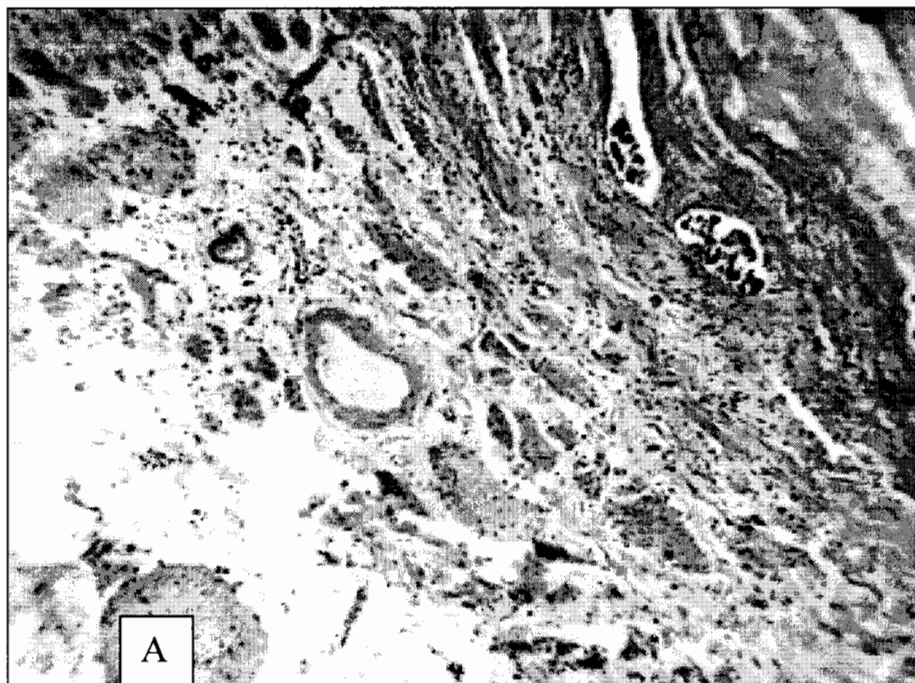
Материалы и методы. В нашей практике 769 эндоскопических папиллотомий (ЭПСТ) данное осложнение встретилось в целом в 8 случаях (1,1%). Соответственно изменениям лечебной тактики, основанным на выполняемых исследованиях структурных и клинических предпосылок данного осложнения, мы проанализировали результаты ЭПСТ за 2 периода. До разработки новых морфологически и клинически обоснованных тактических подходов и технических приемов кровотечения после ЭПСТ встретились в 5 случаях из 300 (1,6%), 2 из которых закончились летально. Материалом для морфологического исследования послужили 144 аутопсийных наблюдения как с желчекаменной болезнью, так и без неё.

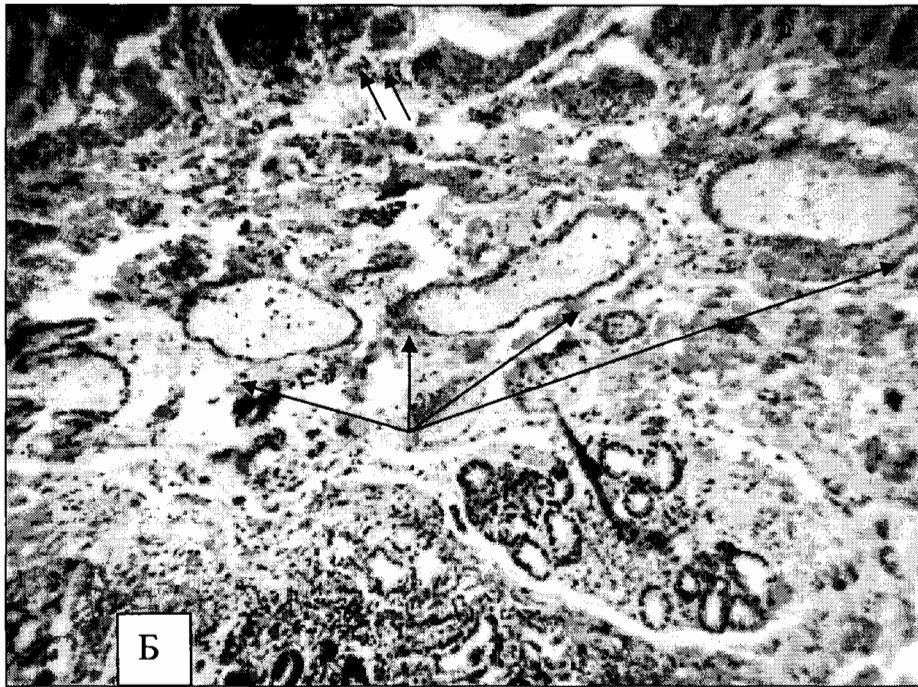
Результаты исследования и обсуждение. В результате клинического анализа и проведенных морфологических исследований БСДК установлено, что структурными предпосылками возникновения кровотечений после ЭПСТ являются особенности строения интрамуральных кровеносных сосудов БСДК, расположенных в толще подслизистой основы двенадцатиперстной кишки (наружном соединительнотканном слое сосочка) и мышечно-железистого слоя стенки сосочка: относительно слабое развитие мышечно-эластических структур стенки артерий, их тонкостенность и относительно широкие просветы (индекс Керногана 0,12-0,15), слабая выраженность мышечных элементов в стенках вен наряду с внутрисфинктерным расположением последних.





Микрофото 1. Структура артерий в области дуоденального отдела БСДЖ в 1-3 мм от устья (А) и в проекции основания поперечной складки (Б).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 600





Микрофото 2. Топография основных артерий стенки БСДК на уровне поперечной складки (А) и венозная сеть на протяжении склона сосочка кнаружи от сфинктера (двойная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X 135

В венах БСДК адвентициальные структуры не выражены и стенки являются непосредственно связанными с окружающими соединительнотканными и мышечными элементами. При этом артериальные и венозные сосуды топографически расположены обособленно. Принципиальная схема кровеносных сосудов БСДК представлена на рисунке 3.

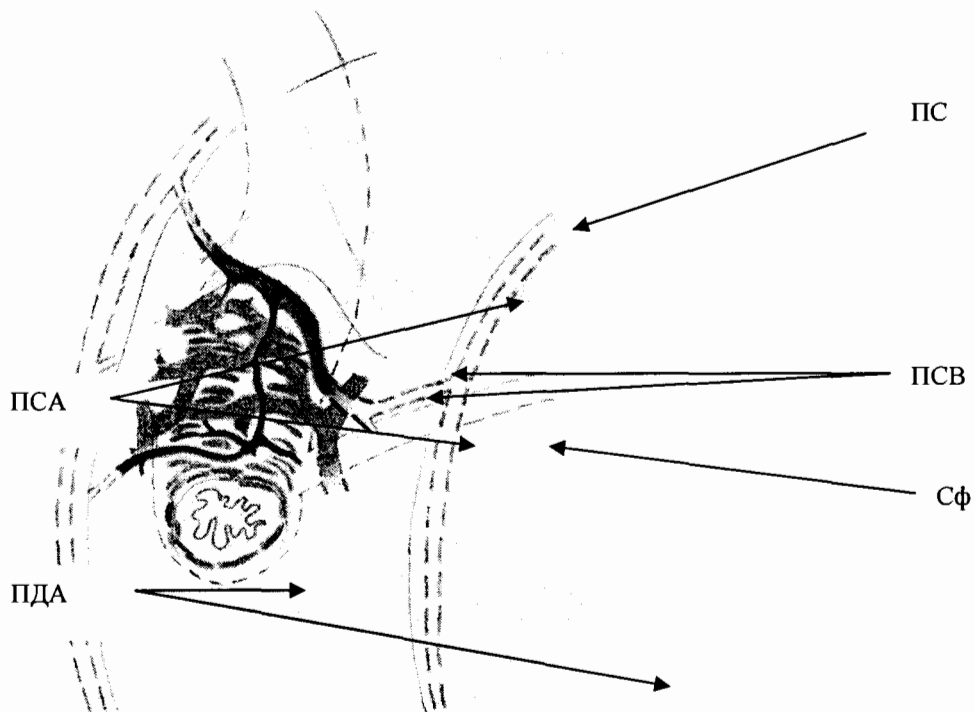


Рис. 3. Схема расположения основных интрамуральных сосудов БСДК: ПСА – подслизистые артерии, ПСВ – подслизистые вены, Сф – сфинктеры БСДК, ПДА – панкреатодуоденальные артерии, ПС – поперечная складка слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Слабая выраженность эласто-мышечных структур стенки артерий сосочка и значительная в сопоставлении с толщиной стенки ширина просветов являются, вероятно, основой их слабых резистивных и контрактильных свойств, что предрасполагает к возникновению значимых кровотечений, особенно из более крупных проксимальных сосудов. Этим же может быть объяснена резистентность возникающих из них после ЭПСТ кровотечений к консервативной гемостатической терапии. Изменения структуры тканей стенки сосочка, динамика течения воспаления вследствие термической и механической травмы при ЭПСТ и поствоспалительного склероза могут менять условия функционирования сосудистого русла, в частности, его гемостатические возможности. Утрата части сфинктеров в результате папиллотомии является фактором, предрасполагающим к снижению вазоконстрикции, зиянию просветов артериальных и венозных сосудов и, соответственно, к увеличению вероятности и интенсивности постпапиллотомических кровотечений при повторных ЭПСТ. Данные предположения подтверждены нами при последующем изучении динамики репаративных процессов в стенке БСДК в различные сроки после первичных и повторных вмешательств.

Кровотечение осложнило ЭПСТ в 5 (1,6%) случаях у больных первой группы, причем на фоне механической желтухи, особенно холангита. С учетом данного обстоятельства у больных с выраженной желтухой (более 200 мкмоль/л) мы применяли гемостатическую терапию в до- и постоперационном периоде.

Другой причиной кровотечения может стать слишком большой по протяженности разрез при выполнении ЭПСТ. С этим мы столкнулись в 2-х случаях у больных первой группы.

Клинический анализ позволил прийти к заключению, что кровотечения после ЭПСТ возникают в следующих ситуациях.

1. Недостаточность факторов свертывания крови при печеночной недостаточности на фоне длительно существующей механической желтухи.

2. Травматизация краев папиллотомии при затрудненном отхождении конкрементов вследствие несоответствия размеров последнего размерам созданного соустья.

3. Избыточная длина разреза БСДК при попытке извлечения крупных конкрементов.

С учетом причин развития кровотечений после ЭПСТ у больных первой группы нами был разработан и внедрен алгоритм действий у больных с механической желтухой, холангитом, направленный на снижение количества кровотечений и летальности от них, который позволил трехкратно снизить как частоту данного осложнения, так и летальность при нем – во второй период исследования кровотечения осложнили ЭПСТ только в 0,6% случаев (3 из 469), из которых только 1 закончился летально.

Заключение. Охарактеризованные особенности расположения, строения и взаимоотношений интрамуральных сосудов БСДК с его стромой и сфинктерными образованиями, по нашему мнению, имеют значение для вероятности развития кровотечений при первичных вмешательствах на сосочке. Кроме этого, изменения структуры тканей стенки сосочка, динамика течения воспаления вследствие термической и механической травмы при ЭПСТ и поствоспалительного склероза могут менять условия функционирования сосудистого русла, в частности, его гемостатические возможности. Утрата части сфинктеров в результате папиллотомии является фактором, предрасполагающим к снижению вазоконстрикции, зиянию просветов артериальных и венозных сосудов и, соответственно, к увеличению вероятности и интенсивности постпапиллотомических кровотечений при повторных ЭПСТ.

Литература.

1. Зубарев Л.А., Кузовлев Н.Ф., Гальперин Э.И. // Материалы Российского симпозиума «Осложнения эндоскопической хирургии». – 1996. – С. 192.
2. Шаповальянц С.Г. // Материалы Российского симпозиума «Осложнения эндоскопической хирургии». – Москва. – 1996. – С. 228.
3. Biazotto W. // Anat. Anz. – 1990/ – V. 171(2). P/ 105-108/
4. Cotton P.B., Lehman G., Vennes J. et al. // Gastrointestinal Endoscopy – 1991 – Vol/ 37, № 3.-P. 383.
5. Leese T., Neoptolemos J. P., Carr-Locke D.L. // Brit. J. Surg. – 1985. – Vol. 72. –P. 215.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А.А. Зарудский, А.В. Болдырев

Инфекционный мононуклеоз – болезнь, обусловленная вирусом Эпштейна-Барра, характеризующаяся лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, характерными изменениями гемограммы [4], обладающая вариабельностью и полиморфизмом клинических симптомов, создающих сложности для диагностики [1]. Малая контагиозность связана с высоким процентом иммунных лиц (свыше 50%), наличием стертых и атипичных форм мононуклеоза, которые обычно не выявляются.

Последние работы в области мононуклеоза свидетельствуют о сложности его диагностики. Так, по данным Бондаренко и др., в Кировской инфекционной больнице ошибочный диагноз «ангина» был поставлен 62,5% больных от общего числа пациентов с инфекционным мононуклеозом [2]. Инфекционный мононуклеоз следует дифференцировать с различными видами ангин, ОРВИ, дифтерией. Учитывая, что заболеваемость ангинами среди взрослого населения составляет 4-5% от общего числа регистрируемых заболеваний, а также тот факт, что ангина и ОРВИ являются самыми частыми причинами обращения к участковому врачу очевидна высокая актуальность проблемы диагностики инфекционного мононуклеоза на современном этапе [2,7].

Кроме того, нечасто возникающие при инфекционном мононуклеозе осложнения, могут быть очень тяжелыми. К гематологическим осложнениям относится аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения, возможна смерть больных от разрыва селезенки; многообразны неврологические осложнения: энцефалит, параличи черепных нервов, в том числе паралич Белла или прозопоплегия, менингоэнцефалит, синдром Гийена-Барре, полиневрит, поперечный миелит, психоз. Могут развиваться гепатит, перикардит, миокардит, интерстициальная пневмония и обструкция дыхательных путей [4]. По мнению О. В. Радионовой и соавт. у половины перенесших инфекционный мононуклеоз детей остаются явления иммунодефицита, требующие специфической для этого заболевания медикаментозной коррекции [8].

Особую актуальность проблема инфекционного мононуклеоза приобретает в связи с бурным распространением ВИЧ-инфекции, которая в начале заболевания клинически проявляет себя мононуклеозоподобным синдромом, а, следовательно, настороженность врача в отношении мононуклеоза может способствовать диагностики ВИЧ-инфекции на ранних стадиях [5,10].

За последние десятилетия значительно изменился облик многих классических инфекционных болезней [3]. Эта тенденция вполне справедлива и в отношении мононуклеоза, о чем наглядно свидетельствует противоречивость литературных данных. Так, данные руководства по инфекционным болезням под ред. Учайкиной свидетельствуют о более высокой частоте атипичных форм инфекционного мононуклеоза, исследования О. И. Уразовой и соавт., напротив, утверждает типичность клинических форм заболевания в детском возрасте [4,6]. Исследования А. П. Помогаевой и Галактионовой О. И. свидетельствуют о недостаточности сведений об особенностях мононуклеоза на современном этапе [9].

Актуальность и сложность диагностики инфекционного мононуклеоза, тенденция к изменчивости клиники заболевания, противоречивость литературных данных обуславливают постановку цели исследования. Целью работы стало выявление особенностей клиники и эпидемиологии инфекционного мононуклеоза на современном этапе.

С учетом вышеизложенного из цели работы вытекают ее задачи.

Задачами исследования явились:

1. изучение эпидемиологических особенностей заболевания: распределение больных по полу и возрасту, сезонность;

2. определение частоты встречаемости и степени выраженности ведущих клинических и лабораторных симптомов инфекционного мононуклеоза в целом и в зависимости от пола и возраста;

3. подсчет процента серонегативных форм, изучение возможных причин их появления.

4. определение процента ошибочных диагнозов у больных с инфекционным мононуклеозом и анализ причин ошибочной диагностики.

Материалы и методы: Работа производилась на базе ГИБ г. Белгорода им. Н.Е. Павловского путем изучения историй болезни больных инфекционным мононуклеозом за период с января 2003 по сентябрь 2004г. Общее число больных за исследуемый период – 81, из них 64 – мужского пола, 27 – женского.

Пациенты с инфекционным мононуклеозом были разбиты по возрастным группам, и по полу. В общей массе обследуемых и в каждой отдельной группе был произведен комплексный анализ частоты встречаемости следующих признаков:

1. клинических:

- ✓ лихорадка: ее наличие, длительность, характер лихорадочной кривой;
- ✓ лимфаденопатия: группы увеличенных лимфоузлов, степень их увеличения (размеры),
- ✓ наличие ангиноподобных изменений,
- ✓ наличие гепатомегалии, спленомегалии или их сочетание (гепатоспленомегалия);

2. лабораторных:

- ✓ данные общих анализов крови и мочи;
- ✓ показатели биохимического анализа крови
- ✓ результаты анализа крови на атипичные мононуклеары и плазмциты;

3. серологическое подтверждение заболевания: (Ig M к вирусу Эпштейна-Барра).

Далее проводили анализ сезонности заболевания и восприимчивости к нему различных возрастных групп. Учитывая, что среди всех случаев заболевания не оказалось пациентов с возрастом менее двух лет, был выбран метод возрастного деления на интервалы, начиная с двухлетнего возраста: 2-4 года, 5-7 лет; 8-10; и т. д.

Для обработки полученных результатов, построения графиков и диаграмм, а также определения достоверности полученных данных использовали компьютерную программу «Microsoft Excel 2000».

Результаты исследования: Среди всех больных (81 пациент) 2/3 составили лица мужского пола (54) и 1/3 – женского (27). Анализ возрастной структуры заболеваемости показывает, что у представителей мужского пола отмечается два неравноценных пика заболеваемости в возрасте 2-5-ти (54,72%) и 9-11-ти (9,43%) лет соответственно; у пациенток – три: 2-5 лет (44,45% от общего числа пациенток с инфекционным мононуклеозом), 9-11 лет (18,52%), 15-17 лет (22,22%) соответственно. В общей структуре также определяются три неравноценных возрастных пика заболеваемости: 2-5 лет – 51,25%, 9-11 лет – 12,5%, 15-17 лет – 11,25%. Таким образом, обращает на себя внимание тот факт, что, если в раннем возрасте 2-5 лет мальчики и девочки болеют примерно одинаково часто, то в возрасте 15-17 лет девочки болеют довольно часто (22,22%), а мальчики почти не болеют (5,66%). После 17 лет заболеваемость низкая у всех больных.

При анализе частоты заболеваемости по времени года с использованием данных о заболеваемости инфекционным мононуклеозом за 2002-2004 годы определяется зимне-весенняя сезонность, пик заболеваний приходится на период февраль-май. Это положение справедливо ко всем больным вне зависимости от пола и возраста.

Из литературных данных известно, что определяющими проявлениями болезни являются: высокая температура, ангина, увеличение лимфоузлов, печени, селезенки, характерные гематологические изменения (увеличение общего количества мононуклеар-

ных клеток и атипичных лимфоцитов) и положительная реакция на гетерофильные антитела [11].

Что касается лихорадки, то с учетом данных анамнеза она встречается у всех больных, т. е. в 100% случаев. При этом в подавляющем большинстве случаев (96,3%) отмечается два температурных пика в течение болезни.

Воспалительные изменения в глотке представлены ее гиперемией, чаще в сочетании с налетами на миндалинах.

Наиболее часто в процесс вовлекаются подчелюстные, передние и задние шейные, углочелюстные лимфоузлы, редко – затылочные лимфоузлы (3,7% от всех больных). Полилимфаденопатия значительно преобладает (96,3% больных) над изолированным поражением одной группы лимфоузлов (подчелюстные или переднешейные).

Данные о встречаемости гепатоспленомегалии у пациентов мужского и женского пола представлены в таблице (Примечание: + означает наличие, – отсутствие данного признака):

Пол	Гепатомегалия	Спленомегалия	% от общего количества больных ИМ	% от пациентов с ИМ данного пола
женский	-	-	8,64%	25,00%
мужской	-	-	20,99%	32,08%
женский	-	+	1,23%	3,57%
мужской	-	+	2,47%	3,77%
женский	+	-	9,88%	28,57%
мужской	+	-	28,40%	43,40%
женский	+	+	14,81%	44,86%
мужской	+	+	13,58%	20,75%

Серонегативные варианты встречаются сравнительно нечасто – в 13,58% случаев. Обращает на себя внимание тот факт, что в 8 случаях из 11 больных с серонегативным вариантом ИМ отмечалось возникновение мононуклеозной папулезной сыпи. При этом ни у одного больного с серопозитивным вариантом ИМ сыпи не было.

Процент ошибочных диагнозов при направлении больных составил 44%, в 4% указывалась необходимость исключения инфекционного мононуклеоза, в 52% случаев – был сразу выставлен правильный диагноз. Среди ошибочных диагнозов наиболее часто встречаются следующие: лакунарная ангина (59,1% от всех ошибок), лимфадениты различной локализации (9,1%), диагноз ОРВИ (9,1%). При поступлении в инфекционную больницу процент ошибочных диагнозов снизился до 20%, в 12% случаев отмечалась необходимость дифференциации мононуклеоза и к.-л. др. заболевания. Среди ошибочных диагнозов наиболее часто встречаются следующие: лакунарная ангина (43,75%), лакунарная ангина/хронический пиелонефрит (12,50%) и лакунарная ангина/шейный лимфаденит (12,50%). Из 11 случаев, требующих дифференциации мононуклеоза и другой патологии 6 также приходится на лакунарную ангину. Ошибочный клинический диагноз был выставлен в 6 случаях – 7,41%, из них в 4 случаях был поставлен диагноз лакунарной ангины, в 2 – аденовирусной инфекции.

Т.о., налицо затруднения в диагностике инфекционного мононуклеоза на догоспитальном и госпитальном этапах. Основные причины неточной диагностики на догоспитальном этапе – невозможность лабораторной диагностики. В основе ошибочного клинического диагноза лежат разные причины. В трех случаях – это атипичный для данной патологии возраст больных: юноши 23, 25, 25 лет. В остальных случаях – основная причина – позднее определение атипичных мононуклеаров и плазмочитов в общем анализе крови (на 4-6 день от начала заболевания), отрицательный результат серологического исследования.

Выводы.

Таким образом, в ходе нашей работы установлены следующие клинико-эпидемиологические особенности инфекционного мононуклеоза:

I. Мальчики болеют вдвое чаще, чем девочки. Наблюдается выраженная зимне-весенняя сезонность заболевания. Пик заболеваемости приходится на возраст 2-5 лет. В возрасте 15-17 лет девочки болеют довольно часто (22,22%), а мальчики почти не болеют (5,66%). После 17 лет заболеваемость низкая.

II. Из особенностей клинической симптоматики следует выделить:

a. четкое преобладание полилимфоаденопатии над изолированным поражением 1 группы лимфоузлов;

b. обязательное присутствие лихорадки у всех больных, два температурных пика в течение болезни;

c. нехарактерность изолированной спленомегалии.

III. В плане лабораторной диагностики следует отметить, что встречаемость серонегативных форм составляет 13,58%. При этом обращает на себя внимание тот факт, что из 11 серонегативных пациентов у 8 в клинике была мононуклеозная сыпь. Отсутствие таковой в серопозитивных вариантах позволяет утверждать о возможной закономерности этого сочетания. В этом случае и серонегативацию и сыпь можно объяснить как проявление извращенной иммунной реакции, возможно гипозергической или же инфекционным мононуклеозом, который вызван не ВЭБ.

IV. Инфекционный мононуклеоз – заболевание, представляющее значительные трудности в плане дифференциальной диагностики, прежде всего с лакунарной ангиной и аденовирусной инфекцией. Опорой для постановки правильного диагноза служат клиника мононуклеоза и лабораторные данные. В основе ошибочного клинического диагноза лежат разные причины: атипичный для данной патологии возраст больных (23-25 лет), позднее определение атипичных мононуклеаров и плазмочитов в общем анализе крови – на 4-6 день от начала заболевания), отрицательный результат серологического исследования.

Литература:

1. Уразова О. И., Помогаева А. П., Новицкий В. В. и др. Особенности течения у детей инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр// Эпидемиология и инфекционные болезни 2001г №4 С.57-58.
2. Бондаренко А. Л., Тихомолова Е. Г., Тихомолова Е. П. И др. Ошибки в диагностике ангины// Эпидемиология и инфекционные болезни 2003г №4 С.58-60.
3. В. И. Покровский, О. А. Дунаевский. Современные принципы и методы диагностики инфекционных заболеваний// Эпидемиология и инфекционные болезни 2001г №4 С.5-7.
4. Руководство по инфекционным болезням под ред. Учайкина
5. В.В. Покровский. ВИЧ-инфекция: клиника диагностика и лечение. М. 2000г.
6. Уразова О. И., Новицкий В. В., Помогаева А. П. Клинико-гематологические и цитогенетические проявления инфекционного мононуклеоза у детей// Эпидемиология и инфекционные болезни 2004г №3 С.34.
7. Морозова С. В. Терапия острых бактериальных инфекций околоносовых пазух и глотки// Русский медицинский журнал 2003г. Т.11, №22.
8. Родионова О. В., Александрова Н. В., Букина А. А., Железникова Г. Ф. Принципы применения иммуномодулирующей терапии с использованием препарата "Ликопид" у детей после перенесенного мононуклеоза// Иммунология. – 2003. – Т. 24, N 4. – С. 233-237.
9. Помогаева А.П., Галактионова О.И. Варианты течения Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей в очагах инфекционного мононуклеоза// Бюллетень Сибирской Медицины 2003г. №2.с.86-89.
10. Rocio Hurtado, Eric S. Rosenberg, Before Seroconversion: The Clinical and Scientific Events of Acute HIV Infection and the Immunologic Benefits of Treatment// Clinical Care January 1, 2001.
11. Cozad J. Infectious mononucleosis // Nurse Pract. – 1996. – Vol.21, №3. – P14-16, 23, 27-28.
12. Титов Л.П., Самойлович Е.О., Кочановский Б., Вольф Х.И. Серологические и эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в республике Беларусь //Вопросы вирусологии. –1999. -№1. –с.21-24.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

В.Ф. Каменев, Н.И. Оболонкова, Ю.С. Бончук

Белгородский государственный университет, кафедра внутренних болезней №2

Актуальность. Разработка новых лечебных подходов, способных повысить эффективность лечения хронического обструктивного бронхита является одной из актуальных проблем современной медицины. Учитывая, что в основе этих заболеваний лежат нарушения в системе иммунитета, обусловленные персистенцией бактерий, вирусов, простейших и других инфекционных агентов, можно ожидать, что при восстановлении её функциональной полноценности заболевание подвергнется регрессии. Поэтому в настоящее время активно создаются и синтезируются лекарственные препараты способные оказывать воздействия на различные звенья иммунитета. Однако, их применение в клинической практике, не обеспечивает существенного «прорыва» в восстановлении саногенетической направленности со стороны иммунной системы у этой категории больных. С нашей точки зрения это связано с тем, что при проведении иммунотерапии нарушается принцип – «низшее подчинено высшему».

На сегодняшний день иммунологи придерживаются тезиса, что иммунная система функционирует по принципу сообщающихся весов, в которых «груз находящийся на одной чаше, приводит в действие всю систему». Т.е. независимо от того, на какое звено иммунитета будет направлено моделирующее действие иммунокорректора, в конечном итоге, изменится функциональная активность всей иммунной системы (Петров Р.В, Хаитов Р.М.). Мы считаем, что этот тезис соответствует истине лишь у здоровых людей. При болезнях вследствие нарушения кооперации взаимосвязь различных звеньев иммунитета нарушается, поэтому воздействуя на одно звено иммунитета не всегда мы наблюдаем восстановление саногенетической направленности со стороны других. Мы рассматриваем иммунитет, как «иерархичную систему», где высшему звену подчиняет низшее, то есть Т-звено иммунитета при нормальном функционировании способно нормализовать другие звенья. Эта концепция находит своё подтверждение при анализе показателей состояния иммунной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом. Как правило эти состояния не возникают на здоровой основе, им предшествуют заболевания, при которых иммунная система теряет свой «контроль над ситуацией в организме». В первую очередь, по-видимому, страдает Т-система иммунитета, а другие звенья иммунной системы начинают функционировать в автономном режиме, то есть в данной системе нарушается иерархичность. Для восстановления Т-клеточного звена иммунитета обычно используются тимомиметики. Однако эти препараты в стандартных дозировках (по 10 мг е/д в/м №10) у данной категории больных не способны восстановить «иерархичность» системы иммунитета, так как доказано наличие в организме веществ, способных ингибировать гормоны тимуса. Чтобы нивелировать эту неблагоприятную ситуацию мы при лечении данных больных применили высокие дозы тималина (по 40 мг е/д в/м №6).

Цель настоящего исследования состоит в том, чтобы изучить влияние высоких доз тималина, на динамику клинико-иммунологических показателей у больных хроническим обструктивным бронхитом.

Материалы и методы

Общее число обследованных 42. Под наблюдением состояли больные с обострением хронического обструктивного бронхита с различной выраженностью функциональных нарушений в возрасте от 22 до 78 лет. Среди обследованных преобладали мужчины, что объясняется наличием у них общеизвестных факторов риска: курение в 100% случаев, профессиональная вредность в 32%, частые простудные заболевания. Диагноз

хронический обструктивный бронхит ставился на основании данных комплексного клинико-инструментального и иммунологического обследования с учетом показателей функции внешнего дыхания. У всех обследованных больных наблюдались одышка, кашель с мокротой, сухие и влажные хрипы, у 12 больных повышение температуры тела, у 13 больных выявлены клинические признаки эмфиземы легких. Продолжительность заболевания у 5 больных не превышала 5 лет, у 16 больных-10 лет, у 18 больных-20 лет, у 3 больных свыше 30 лет. Вентиляционные нарушения у обследованных больных в 15 случаях носили обструктивный характер, в 10 рестриктивный, в 17 смешанный.

При оценке системы иммунитета определяли уровень субпопуляций Т-лимфоцитов(CD3) с помощью наборов моноклональных антител (МАТ); реакцию бласттрансформации лимфоцитов – под действием Т-клеточного митогена (ФГА); показатели НСТ-теста нейтрофилов (С.М. Гордиенко и соавт.,1986); уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (Digeon M.N. соавт.,1987).

В зависимости от проводимой терапии больные были распределены на три группы. В 1 группу вошли 12 больных, получающие стандартную терапию (антибактериальные препараты, бронхо- и муколитики); во 2 группу – 15 пациентов, получавших стандартную и иммунокорректирующую терапию тималином по обычной схеме; в 3 группу – 15 больных, получавших стандартную терапию и иммунокоррекцию высокими дозами тималина. Контрольную группу составили 15 человек.

Результаты исследования

Средняя продолжительность пребывания в стационаре больных 1,2,и 3 групп составляет соответственно $16,2 \pm 1,2$ дня, $14,4 \pm 0,8$ дня и $13,3 \pm 0,6$ дня (во всех случаях $p > 0,1$). У больных выявлены отличия между сроками купирования таких симптомов как кашель, длительность которого составляет в 1,2 и 3 группах больных соответственно $11,8 \pm 0,8$, $7,4 \pm 0,9$ и $5,6 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) для; отделение мокроты сохранялось в этих группах больных соответственно $10,8 \pm 1,2$, $7,8 \pm 0,9$ и $5,9 \pm 0,7$ дня ($p < 0,05$).

Если до начала лечения показатели спонтанного НСТ-теста нейтрофилов у больных ХОБ составляет $24,61 \pm 1,25\%$, при норме $12,3 \pm 1,2\%$ (p по сравнению с нормой $< 0,01$), то после лечения они в 1 и во 2 группах больных существенно не меняются ($p > 0,5$) и равняются соответственно $23,3 \pm 2,0\%$ и $23,9 \pm 2,9\%$, а в 3 группе число этих клеток достоверно снижается до $16,4 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$), оставаясь выше нормы ($p < 0,05$).

У лиц, страдающих хроническим обструктивным бронхитом, до начала лечения регистрируется значительное снижение в периферической крови относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов их число составляет соответственно $51,3 \pm 2,1\%$ и $0,58 \pm 0,07 \times 10^{19}/л$, при норме $67,3 \pm 2,9\%$ и $1,15 \pm 0,06 \times 10^{19}/л$ (p по сравнению с нормой $< 0,001$). После проведенного лечения уровень CD3 в 1 и во 2 группах больных достоверно не отличается от цифр которые отмечают до начала лечения число этих клеток составляет соответственно $52,6 \pm 1,7\%$ и $56,3 \pm 1,4\%$ ($p > 0,5$), в 3 группе количество этих клеток возрастает до $60,5 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$), однако по сравнению с нормой их количество остаётся пониженным ($p < 0,05$). После проведенного лечения аналогичная динамика наблюдается также в отношении абсолютного числа Т-лимфоцитов, их количество у больных 1и 2 группах достоверно не отличается от показателей до лечения ($p > 0,05$) и равняется соответственно $0,68 \pm 0,07 \times 10^{19}/л$ и $0,75 \pm 0,09 \times 10^{19}/л$, а в 3 группе число этих клеток возрастает до $0,99 \pm 0,08 \times 10^{19}/л$, достигая нормальных величин ($p > 0,05$). Показатель РБТЛ с ФГА в норме составляет $58,3 \pm 1,0\%$, у больных ХОБ до начала лечения он снижается до $44,4 \pm 1,8\%$, после лечения данный показатель существенно не меняется у больных 1 и 2 групп равнясь соответственно $46,3 \pm 2,3\%$ и $47,3 \pm 1,7\%$ ($p > 0,05$), в 3 группе он возрастает до $53,9 \pm 1,0\%$, оставаясь ниже нормы ($p < 0,05$). Если до начала лечения уровень ЦИК повышается, по сравнению с нормой, до $0,383 \pm 0,023 E_{280}$, при норме $0,194 \pm 0,011 E_{280}$ ($p < 0,001$), после лечения этот показатель в 1 и 2 группах достоверно не меняется и составляет соответственно $0,364 \pm 0,024 E_{280}$, и $0,354 \pm 0,022 E_{280}$ ($p > 0,5$), а в 3 группе он снижается до $0,237 \pm 0,019 E_{280}$ ($p < 0,05$), однако нормальных величин не

достигает ($p > 0,05$).

Обсуждение результатов

Таким образом, проведенные исследования показывают, что при хроническом обструктивном бронхите, наблюдается существенная дисфункция в системе иммунитета. Со стороны клеточной неспецифической резистентности отмечается усиление кислородозависимой бактерицидности фагоцитов, на что указывает увеличение уровня НСТ положительных нейтрофилов. Параллельно с этим наблюдается уменьшение как функциональной активности, так и относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов (СДЗ). Анализ проведенного лечения показал, что лечение больных по стандартной методике без включения в план лечения тимических гормонов и с применением их по обычной схеме не вызывает существенной динамики со стороны показателей иммунитета. В тоже время применение тималина в более высоких дозах по предлагаемой методике способствует существенному улучшению показателей системы иммунитета. При этом наблюдается нормализация уровня ЦИК, повышение функциональной активности и количества Т-лимфоцитов, снижается функциональное напряжение со стороны фагоцитов. Проведенные исследования также показывают, что применение тималина в высоких дозировках позволяет существенно повысить эффективность лечения хронического обструктивного бронхита, снижаются темпы прогрессирования заболевания и частота обострений, удлиняются ремиссии и улучшается качество жизни больных.

Выводы

1. При хроническом обструктивном бронхите выявлены существенные изменения со стороны иммунной системы, особенно Т-клеточного звена.

2. Применение тимических гормонов в высоких дозах при хроническом обструктивном бронхите позволяет более эффективно нивелировать нарушения во всех звеньях иммунной системы.

3. Иммунокоррекции высокими дозами тималина повышает эффективность лечения больных, и в отличие от стандартной схемы применения иммунокорректоров, при которой изменяется только тяжесть течения обострений, в данном случае уменьшается их частота, удлиняются ремиссии, что снижает риск развития осложнений.

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institute of Health; 2003.
2. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: особенности клинической картины, клинико-функциональная диагностика и принципы лечения. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 1999; 4: 15-18.
3. Чучалин Г.А. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М., 1999.

УДК 616.12-073-008

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Р.М. Заславская, М.Е. Зарудская, Э.А. Щербань, О.В. Анкудинова

Московская городская клиническая больница №60

Белгородская областная клиническая больница

Разработка и оптимизация методов лечения ИБС, включая распространенную ее форму – стенокардию, представляет одну из важнейших задач современной кардиологии. У большинства больных стенокардией снижение коронарного резерва в течение многих лет постепенно прогрессирует, не сопровождаясь коронарными катастрофами. По данным международных исследований летальность при стабильной стенокардии напряжения (ССН) составляет 2-3% в год, еще у 2-3% больных развивается нефатальный инфаркт миокарда [4,5].

Актуальность. К настоящему времени общепризнанна фармакологическая кор-

рекция ИБС с применением антиангинальных, антиагрегантных, антикоагулянтных, тромболитических препаратов и статинов [8,9], поскольку установлена их высокая эффективность, как при обострении, так и для профилактики данного заболевания. Они способны не только улучшить состояние больных, но и влиять на прогноз и качество жизни. Для предотвращения развития побочных эффектов и толерантности к принимаемому препарату необходима комбинированная антиангинальная терапия. В этой связи получены данные об отсутствии эффекта потенцирования клинического влияния β -адреноблокаторов в сочетании с антагонистами кальция. Кроме этого, доказано [16], что комбинация атенолола с изосорбида мононитратом, а также сочетание атенолола, изосорбида мононитрата и нифедипина не превосходят по эффективности монотерапию атенололом.

В настоящее время для предупреждения стенокардии у больных ИБС, улучшения качества их жизни широко используются нитропрепараты, относящиеся к мононитратам. Это обусловлено фармакокинетическими свойствами мононитратов [1,3,12,17], которые имеют преимущества перед динитратами. Моночинкве (изосорбида-5-мононитрат) – нитрат последнего поколения – является наиболее активным метаболитом, образующимся из изосорбида динитрата [5,13]. Это антиангинальный препарат, периферический вазодилататор с преимущественным воздействием на венозные сосуды.

Биодоступность моночинкве при приеме внутрь составляет от 90 до 100%. Препарат полностью всасывается в течение часа после приема, отсутствует зависимость абсорбции от pH желудочного сока. Антиангинальный эффект наступает через 30-45 мин и сохраняется до 12 часов. Максимальная концентрация достигается в плазме крови через 1-1,5 часа после приема. Препараты ИЗС-5-МН не связываются с белками плазмы, их период полувыведения приблизительно 5 часов, что примерно в 8 раз выше, чем у препаратов группы ИЗСДН. Моночинкве не метаболизируется в печени, поэтому не требуется коррекция дозировки при ее заболеваниях и отсутствует влияние печеночной и почечной недостаточности [1,10,15] на фармакокинетику препарата. Он выводится через почки исключительно в виде пяти метаболитов, среди которых основными являются изосорбид и изосорбид-5-мононитрат-2-глюкоронит [2]. Приблизительно 2% препарата выводится в неизменённом виде. Известно, что к препаратам ИЗС-5-МН реже развивается толерантность. Моночинкве показан для профилактики и длительной терапии стенокардии, восстановительного лечения после перенесенного ИМ, лечения хронической СН (в составе комбинированной терапии).

Суточное мониторирование ЭКГ является обязательным исследованием для оценки эффективности препаратов, применяющихся при лечении большинства кардиологических больных [6,11,18]. Наблюдение за динамикой сегмента ST при ХМ ЭКГ больных ИБС с приступами стенокардии показывает, что в течение суток, при дневной активности и во время ночного сна, для них характерно появление эпизодов кратковременного снижения или подъема сегмента ST разной выраженности и продолжительности [7,14].

Цель и задачи работы: изучение суточной динамики показателей ХМ ЭКГ у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения (ССН) II-III ФК при традиционной терапии антиангинальными препаратами и оценка ее влияния на клиническую симптоматику и показатели теста 6-минутной ходьбой.

Материал и методы. Для решения поставленных задач были обследованы 24 человека с диагнозом ИБС, ССН II-III ФК, среди которых было 13 мужчин и 11 женщин в возрасте от 44 до 67 лет (средний возраст $57,9 \pm 1,6$ лет). Длительность заболевания колебалась от 1 до 14 лет (в среднем – $8,2 \pm 1,2$ лет). ССН II ФК была диагностирована у 11, ССН III ФК – у 13 больных. У 10 больных ИБС осложнилась СН I ФК, у 5 – СН II ФК, у 9 пациентов СН не выявлено.

Все больные получали традиционное лечение (ТЛ), включающее нитраты (моночинкве) – 24 человека, β -адреноблокаторы (атенолол) – 17, антагонисты кальция (вера-

памил) – 7, антиагреганты (аспирин) – 16 человек. Продолжительность лечения в стационаре составила 14 дней.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили на портативном аппарате «MT-101 Schiller» (Швейцария). Определяли среднее, минимальное и максимальное значения ЧСС в течение суток. Выявляли нарушения сердечного ритма: вид аритмии, время возникновения экстрасистол и распределение их в течение суток. Для эпизодов субэндокардиальной ишемии считалось характерным появление горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента *ST* более чем на 100 мкВ (1мм) по отношению к изолинии, или косовосходящей медленной депрессии сегмента *ST* более чем на 150 мкВ (1,5 мм); для субэпикардиальной ишемии – элевация *ST* более чем на 1 мм.

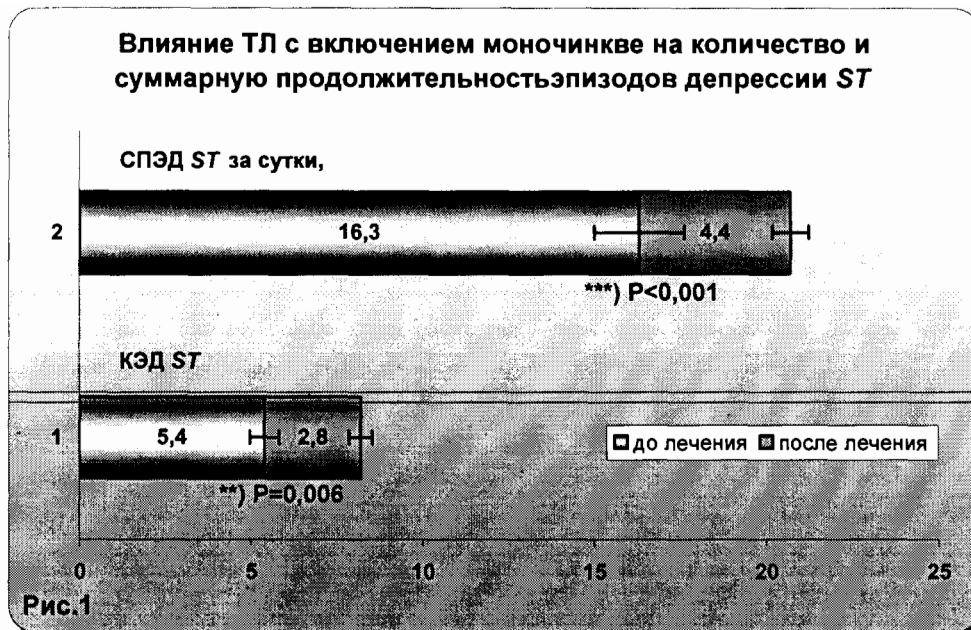
Данные исследований ХМ ЭКГ были подвергнуты *математическому статистическому анализу*. Различия считали достоверными при уровне значимости $P=0,05$ и менее.

Результаты. Проведенная традиционная терапия с включением моночинкве оказалась эффективной с наступлением стойкого клинического эффекта в среднем на $6,5\pm 0,9$ сутки. Об эффективности ТЛ свидетельствовали благоприятные изменения клинических, гемодинамических показателей, включая антиангинальный и антиишемический эффекты.

Улучшение клинической симптоматики проявилось значительным достоверным снижением количества ангинозных болей (КАБ) с $4,0\pm 0,4$ до $0,9\pm 0,2$ раз в сутки ($P<0,001$) и их продолжительности с $10,4\pm 1,2$ до $1,8\pm 0,4$ минут ($P<0,001$). Суточное количество таблеток нитроглицерина (КТН), используемое для купирования приступов стенокардии, достоверно уменьшилось с $3,4\pm 0,5$ до $1,0\pm 0,2$ ($P<0,001$). Тест с 6-минутной ходьбой показал достоверное увеличение результатов с $417,9\pm 17,1$ до $476,7\pm 21,2$ м ($P=0,04$).

Традиционное антиангинальное лечение с включением моночинкве привело к достоверному урежению суточных эпизодов ишемии миокарда и нормализации сегмента *ST*. Анализ результатов ЭКГ-мониторирования по Холтеру свидетельствовал, что ТЛ обследуемых лиц приводит к достоверному уменьшению количества эпизодов депрессии сегмента *ST* (КЭД *ST*) с $5,4\pm 0,7$ до $2,8\pm 0,5$ ($P=0,006$). Эпизодов элевации сегмента *ST* (КЭЭ *ST*) не было зарегистрировано у данной группы больных ни до, ни после лечения. Также отмечается достоверное снижение суммарной продолжительности эпизодов депрессии (СПЭД) сегмента *ST* за сутки (рис.1). Анализируя динамику амплитуды смещения сегмента *ST* под влиянием ТЛ, установлено достоверное уменьшение горизонтальной депрессии *ST* с $1,63\pm 0,18$ до $0,91\pm 0,17$ мм ($P=0,007$). Амплитуда косонисходящей депрессии сегмента *ST* уменьшилась недостоверно ($P=0,20$).

Обращает на себя внимание отсутствие благоприятного антиаритмического эффекта ТЛ с включением моночинкве. Полученные данные свидетельствуют, что количество вентрикулярных экстрасистол (ВЭ) недостоверно сократилось с $50,4\pm 3,0$ до $48,2\pm 2,9$. При этом число суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) недостоверно увеличилось от $68,5\pm 4,1$ до $85,0\pm 7,6$.



На рисунке: СПЭД ST – суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST;
 КЭД ST – количество эпизодов депрессии сегмента ST;
 P – уровень значимости различий до и после лечения;
 *) – достоверные различия соответствующего показателя [$P \leq 0,05$;
 **) $P \leq 0,01$;
 ***) $P \leq 0,001$].

Заключение. Традиционная антиангинальная терапия больных ИБС, ССН II-III ФК оказывает благоприятный эффект в отношении клинической симптоматики, что проявилось достоверным уменьшением количества ангинозных болей, их продолжительности, количества таблеток нитроглицерина, необходимых для купирования ангинозных приступов, а также увеличением показателей 6-минутного теста ходьбой. Кроме того, антиангинальная терапия оказывает выраженный антиишемический эффект, который проявлялся в достоверном уменьшении КЭД ST, СПЭД ST в сутки, амплитуды горизонтальной депрессии сегмента ST. Однако отсутствует антиаритмический эффект ТЛ у данной категории больных, поскольку не получено статистически значимого различия количества ВЭ и СВЭ до и после лечения.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Изосорбид-5-мононитрат: клиническая фармакология // Новый мед. журнал. – 1997. – №3. – С. 3–6.
2. Голиков А.П., Аленова И.Б., Элькина Н.С. Оценка антиангинального эффекта регулярного приема изосорбида-5-мононитрата (моночинкве ретард) // Тер. архив. – 1999. – №12. – С. 52–53.
3. Ермолина В.Я., Востокова А.А., Абелевич Д.И., Уварова Е.В., Озерова Ю.Б. Клиническая эффективность и переносимость моночинкве ретард при стабильной стенокардии // Росс. кардиол. журнал. – 2002. – №4. – С.78–79.
4. Заславская Р. М., Логвиненко С. И. Эффективность метаболической терапии больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста: Монография. – М. – Изд-во РУДН. – 2001. – 259 с.
5. Кулешова Э.В., Перепеч Н.Б. Ишемическая болезнь сердца // Приложение к журналу «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости». – 2002. – №1–2. – С. 5–33.
6. Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации специальной комиссии Европейского Общества кардиологов // Русский медицинский журнал. Приложение. – 1998. – №1. – С. 3–28.
7. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 2-е изд. – М.: ИД «Медпрактика – М». – 2003. – 340 с.
8. Метелица В.И. Современная фармакотерапия в кардиологии (по материалам XVII конгресса Европейского кардиологического общества, г. Бирмингем, Англия 1996) // Кардиология. – 1997. – №5. – С. 77–92.
9. Метелица В.И. Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. – СПб. – Изд-во БИНОМ. – 2002. – С. 89–96.

10. Наумов В.Г., Лупанов В.П., Матвеева М.А., Алексеева И.А., Некрутман Э.А., Чотчаев Х.Х., Ромасюк С.С. Опыт 3-месячного применения депо препарата изосорбида-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 35–39.
11. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Современные аспекты фармакотерапии ишемической болезни сердца // Лечащий врач. – 2003. – №6. – С. 14–19.
12. Пушин Ю.М., Николаева Е.П., Чурина С.К., Чурина В.Д., Недошивин А.О. Клиническая оценка эффективности препарата ретардной формы изосорбид-5-мононитрата у больных хронической ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1999. – №2. – С. 45–49.
13. Рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией АСС/АНА (1999) // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – №6. – С. 19–26.
14. Ягода А.В., Шнюкова Т.В. Применение суточного мониторирования ЭКГ для оценки эффективности нитратов у больных стенокардией напряжения старшей возрастной группы // Вестник аритмологии. Российский научно-практический журнал. – 2002. – Т.27. – С. 99–100.
15. Abrams J. Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease // Am. J. Cardiol. – 1996. – V.77. – P. 31–37.
16. Akhras F., Jackson G. Efficacy of nifedipine and mononitrate in combination with atenolol in stable angina // Lancet. – 1991. – V.338. – P. 1036–1039.
17. Parker I.O. IS-5-MN Study Group: Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris // Am. J. Cardiol. – 1993. – V.72. – P. 871–876.
18. Zaslavskaya R., Aitmagambetova B. Traditional and chronotherapy with Mono Mack of patients with silent myocardial ischemia on the background of insulin independent diabetes mellitus // Rome, Italy, European Society of Cardiology Working Group on Acute Cardiac Care. –2004. – P. 61.

УДК 616.12-073-008.331

СУТОЧНАЯ ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Э.А. Щербань, А.Г. Логвиненко, С.И. Логвиненко

Белгородская областная клиническая больница,
Белгородский государственный университет

До последнего времени основным методом диагностики повышенного артериального давления (АД) и оценки эффективности проводимой терапии оставалось традиционное измерение АД по А.С. Короткову. Однако из-за значительной изменчивости АД в течение суток при таком его измерении невозможно получить полную информацию о выраженности артериальной гипертензии, довольно часто сопровождающей многие другие сердечно-сосудистые заболевания. Также невозможно оценить и суточный ритм АД [2].

Актуальность. Внедрение новых информационных технологий, позволяющих регистрировать артериальное давление непрерывно или через определенные интервалы в течение длительного периода, существенно расширило возможности изучения суточного профиля АД (СПАД) и механизмов его физиологической регуляции. Не вызывает сомнения, что суточное мониторирование АД позволяет получать большую диагностическую информацию по сравнению с традиционным способом его измерения, а значит более точно прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения и оценивать эффективность проводимой терапии. Анализ СПАД позволяет определить не только средние 24-часовые значение АД, но и такие показатели, как вариабельность, «нагрузка давлением», величина и скорость утреннего подъема, и степень ночного снижения АД [1,3,7,17].

У нормотензивных лиц уровень АД на протяжении 24 часов характеризуется закономерными колебаниями и его динамика в течение суток характеризуется двухфазной периодичностью «день-ночь» с отчетливым снижением ночью, во время сна. В

дневное время суток изменение АД происходят так, что образуется плато с двумя пиками. Первый пик регистрируется в период от 9 до 11 ч утра, а второй (чаще меньший по амплитуде) – от 16 до 20 ч. Минимальное значение АД достигает в ночное время, в интервале от 0 до 4 часов [1,4,5,12].

Суточные колебания АД тесно связаны также с воздействием факторов внешней среды. Они кардинальным образом модулируются физической и психической активностью, подчиненной циклу сон-бодрствование [13,14]. Такая зависимость обусловлена не только фотопериодичностью и уровнем активности человека, но и гормональными сдвигами. В частности, продукция ренина и ангиотензина II у здоровых людей достигает минимума в конце дневного периода и повышается до максимума в 4-8 ч утра. В формирование суточного ритма АД вовлечен ряд нейрогуморальных механизмов, которые являются регуляторами сердечно-сосудистой системы и детерминированы фазами сна и пробуждения. Так, установлено, что аргинин, вазопрессин, соматотропин, инсулин, стероидные гормоны и их метаболиты, серотонин, мелатонин, адренкортикотропный гормон и тиротропин-релизинг-гормон, эндогенные опиаты, простагландин E_2 имеют 24-часовую циркадианность [6,15,18].

Нарушения суточного профиля АД с недостаточным его снижением в ночное время суток связывают [2] с более частым развитием гипертрофии левого желудочка, структурными изменениями резистивных сосудов, диастолической дисфункцией левого желудочка, атеросклеротическими поражениями сонных артерий, с большей частотой и выраженностью микроальбуминурии, большей частотой перенесенных инсультов и развитием ИБС [1,9,10, 16, 17].

Так, у больных гипертонической болезнью (ГБ) максимум АД сдвигается на 18-19 часов, но только весной, летом и осенью, зимой же этот максимум приходится на 14 часов – так же как и у здоровых людей. Нарушения суточного ритма АД у больных ГБ связывают с нарушением суточного ритма секреции гормонов и электролитов. Максимумы секреции адреналина и ДОФА смещаются к 15 часам, норадреналина и дофамина к 17-18 часам. При второй стадии болезни происходит инверсия суточного ритма экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС. Максимум экскреции с мочой калия, натрия, магния и фосфора у этих больных приходится на вечерние и ночные часы, тогда как у здоровых людей он приходится на период 13-18 часов. Это способствует повышению риска развития осложнений в вечерне-ночные часы. В частности, гипертонические кризы с максимальной частотой развиваются в интервале от 16 до 24 часов и особенно с 19 до 23 часов, а острая левожелудочковая недостаточность – от 21 до 23 часов [8].

У больных ИБС происходит смещение пика ЧСС и систолического АД с 17-18 часов на 15-16 часов, диастолического АД – с 17 к 19 часам. Максимальная работоспособность сердца у больных ИБС фиксируется в 10 часов 15 минут, тогда как у здоровых – в 17 часов 45 минут. Такое рассогласование ритмов, когда в дневные часы активный организм требует повышенной работоспособности сердца, снижающейся у больных в послеполуденные часы, в еще большей мере утяжеляет состояние миокарда. У больных ИБС отмечаются также сдвиги суточных ритмов экстракардиальных функций. Так, нарушается ритм секреции свободных глюкокортикоидов вплоть до полной его инверсии с максимумом в 24 и минимумом в 8 часов. Смещение максимума концентрации 11-ОКС с утренних на вечерние часы обладает прогностическим значением в отношении течения инфаркта миокарда. Как и при ГБ, нарушения суточных ритмов при ИБС можно характеризовать как состояние напряжения кардиоваскулярной системы в вечерние часы, что повышает риск развития осложнений в этот период. Приходящиеся на то же время у таких больных снижение физической активности, повышение АД, сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, повышение уровня холестерина, триглицеридов и общих липидов в вечерние часы, повышают опасность тромбоземболических осложнений [8,11,12].

Целью работы явилось изучение суточной динамики показателей АД и ЧСС у

больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения (ССН) II-III ФК в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) при традиционной терапии антиангинальными препаратами, включая моночинкве.

Материал и методы. Обследовано 24 человека с диагнозом ИБС, ССН II-III ФК в сочетании с ГБ, среди которых было 13 мужчин и 11 женщин, средний возраст $57,9 \pm 1,6$ лет. Длительность заболевания составила в среднем $- 8,2 \pm 1,2$ лет. ССН II ФК была диагностирована у 11, ССН III ФК – у 13 больных. У 10 больных ИБС осложнилась СН I ФК (по классификации NYHA), у 5 – СН II ФК, у 9 пациентов СН не выявлено. Двое больных страдали ГБ I стадии, 10 – ГБ II стадии, 12 – ГБ III стадии.

Все больные получали традиционное лечение (ТЛ), включающее нитраты (моночинкве), β -адреноблокаторы (атенолол), антагонисты кальция (верапамил), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (энап), антиагреганты (аспирин). Продолжительность лечения в стационаре составила 14 дней.

Суточное мониторирование АД проводили неинвазивным методом с помощью портативного аппарата «BR-102 Schiller» (Швейцария). Исследование начинали в 8-9 часов утра и продолжали в течение 24 часов. Регистрацию АД осуществляли каждые 15 мин в период бодрствования и каждые 30 мин в ночные часы.

По результатам СМАД определяли среднесуточные, дневные и ночные САД и ДАД, пульсовое артериальное давление (ПАД), среднее артериальное давление (АД_{ср}), двойное произведение (ДП). Оценивали динамику показателей АД в течение суток.

Результаты. По данным исследования СМАД получены результаты, свидетельствующие о недостаточной степени снижения САД и ДАД в ночные часы у исследуемой группы больных. Нами установлено, что по типу суточного профиля артериального давления 6 (25%) больных являлись «dippers», 15 (62,5%) больных – «non-dippers», а 3 (12,5%) пациента – «night peakers». Кроме этого, результаты ХМ ЭКГ позволили у 71% больных установить возникновение эпизодов ишемии в ночные и ранние утренние часы. В этой связи нами проведен анализ суточной динамики АД и ЧСС до и после ТЛ включая моночинкве.

Итак, среднесуточное значение ЧСС до лечения составило $76,9 \pm 1,4$ уд/мин, а его распределение во времени в течение суток показано в таблице. Установлено, что максимальное значение ЧСС приходится на 16.00 часов и составляет $86,3 \pm 2,6$ уд/мин и достоверно отличается от значения ЧСС предыдущего времени исследования (12.00 часов) ($P=0,01$). Наблюдается резкий подъем ЧСС в период с 04.00 ч до 08.00 ч (рис.1) с высокой достоверностью $P<0,001$ (коэффициент Стьюдента $t=7,23$). Наряду с этим в период с 20.00 ч до 24.00 ч отмечается значительное достоверное снижение ЧСС с $84,9 \pm 2,4$ до $65,9 \pm 1,1$ уд/мин ($P<0,001$, $t=7,29$). После ТЛ включая моночинкве такой явной суточной динамики ЧСС не наблюдалось (рис.1) и его среднесуточное значение $73,3 \pm 1,2$ уд/мин было близко ($P>0,05$) к значениям ЧСС в различное время суток. Исключением явились достоверные изменения ЧСС от 08.00 до 12.00 часов ($P=0,05$) и от 24.00 до 04.00 часов ($P=0,04$).

Таблица

Суточная динамика показателей ЧСС и АД при традиционной антиангинальной терапии с включением моночинкве больных ИБС, ССН II-III ФК в сочетании с ГБ

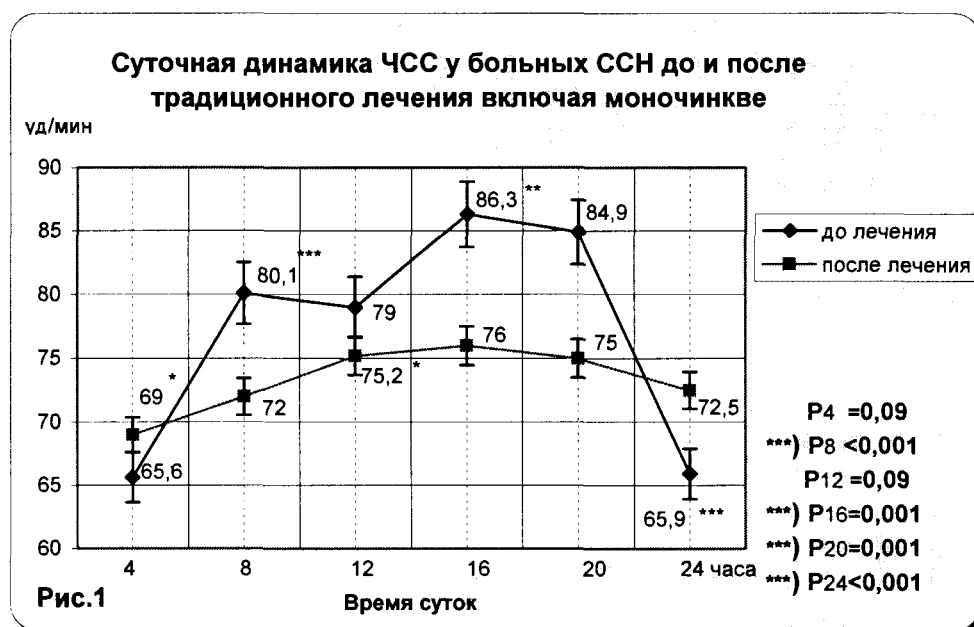
Показатели	До лечения					
	04.00	08.00	12.00	16.00	20.00	24.00
	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m
ЧСС, уд/мин	$65,6 \pm 1,2$ $P^*=0,82$	$80,1 \pm 1,6$ $P<0,001$	$79,0 \pm 1,6$ $P=0,55$	$86,3 \pm 2,6$ $P=0,01$	$84,9 \pm 2,4$ $P=0,64$	$65,9 \pm 1,1$ $P<0,001$
САД, мм рт.ст	$154,0 \pm 3,5$ $P=0,80$	$162,6 \pm 3,2$ $P=0,08$	$163,6 \pm 3,6$ $P=0,83$	$156,3 \pm 3,0$ $P=0,13$	$166,3 \pm 3,0$ $P=0,02$	$155,1 \pm 3,7$ $P=0,03$
ДАД, мм рт.ст	$93,2 \pm 2,1$ $P=0,88$	$94,1 \pm 1,3$ $P=0,62$	$92,5 \pm 1,9$ $P=0,49$	$90,4 \pm 1,7$ $P=0,22$	$93,0 \pm 1,6$ $P=0,15$	$92,8 \pm 2,2$ $P=0,88$

ПАД, мм рт.ст	60,8±2,1 P=0,60	68,5±2,2 P=0,01	71,1±2,1 P=0,40	65,9±2,4 P=0,11	73,3±2,4 P=0,002	62,5±2,6 P<0,001
АД _{ср} , мм рт.ст	113,5±2,5 P=0,98	117,0±1,8 P=0,27	116,1±2,4 P=0,78	112,4±1,9 P=0,23	117,4±1,9 P=0,003	113,5±2,6 P=0,22
ДП, усл.ед	101,2±3,1 P=0,64	130,5±3,9 P<0,001	128,9±3,3 P=0,61	134,1±3,5 P=0,24	141,4±4,7 P=0,10	102,4±3,0 P<0,001
После антиангинальной терапии						
ЧСС, уд/мин	69,0±1,6 P=0,04	72,0±1,2 P=0,13	75,2±1,5 P=0,05	76,0±1,5 P=0,63	75,0±1,6 P=0,61	72,5±0,8 P=0,13
САД, мм рт.ст	141,1±2,8 P=0,03	144,7±2,6 P=0,39	145,7±2,7 P=0,79	142,5±2,8 P=0,41	151,9±3,1 P=0,03	150,1±3,2 P=0,76
ДАД, мм рт.ст	91,6±2,3 P=0,48	89,5±1,3 P=0,28	88,5±2,0 P=0,68	85,9±1,7 P=0,13	87,2±2,1 P=0,64	89,0±2,7 P=0,59
ПАД, мм рт.ст	49,7±2,0 P<0,001	55,2±1,9 P=0,02	57,0±2,0 P=0,30	56,5±2,6 P=0,83	64,7±2,8 P=0,04	61,5±3,7 P=0,47
АД _{ср} , мм рт.ст	108,1±2,3 P=0,65	107,9±1,6 P=0,94	107,4±2,0 P=0,85	104,4±1,8 P=0,27	108,8±2,1 P=0,11	109,6±2,3 P=0,79
ДП, усл.ед	97,5±3,0 P<0,001	104,3±2,7 P=0,09	108,9±2,9 P=0,06	107,9±2,4 P=0,67	114,2±3,6 P=0,04	109,2±2,7 P=0,28

*) – величина уровня значимости P для определения достоверности различия между средними выборочными совокупностями на основе параметрического критерия Стьюдента (t). Различия считали достоверными (выделено жирным шрифтом) при P=0,05 и менее.

Суточная динамика артериального давления до лечения демонстрирует, что САД достигает максимума в 20.00 ч (166,3±3,0 мм рт. ст.) и достоверно превосходит значения в 16.00 ч (156,3±3,0 мм рт. ст.) (P=0,02) и в 24.00 ч (155,1±3,7 мм рт. ст.) (P=0,03). Таким образом, подъем САД у больных данной группы (рис.2) наблюдается в вечернее время (20 часов). Аналогичным образом меняются и значения ЧСС (рис.1).

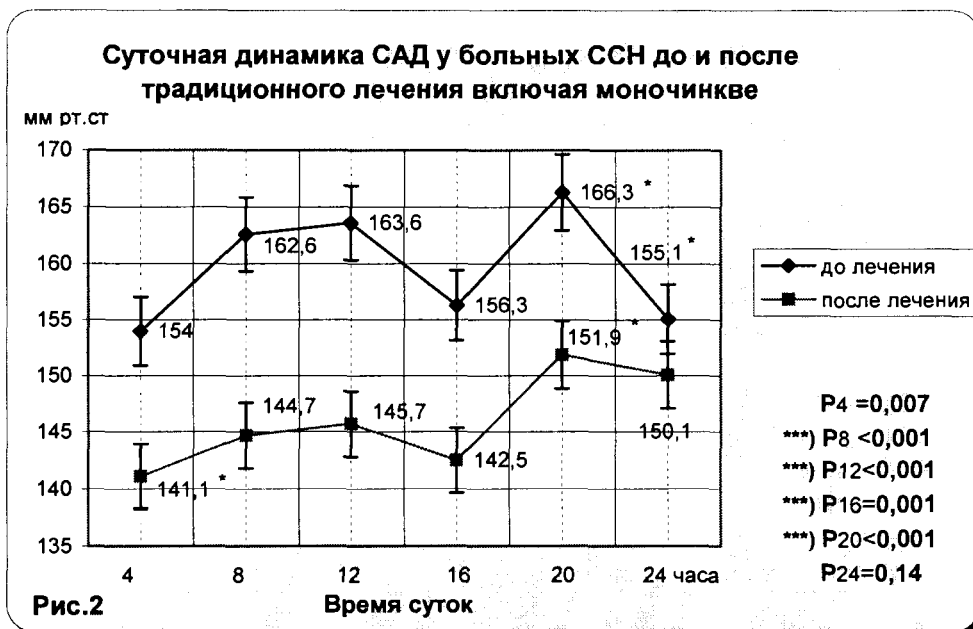
После проведенного лечения САД также достигает максимального значения 20 часов (151,9±3,1 мм рт. ст.) (P=0,03), однако его снижение происходит гораздо медленнее и продолжается практически до 4 часов утра (P=0,03) (рис.2).



На рисунке: верхний график – суточная динамика ЧСС до лечения;
нижний – суточная динамика ЧСС после лечения

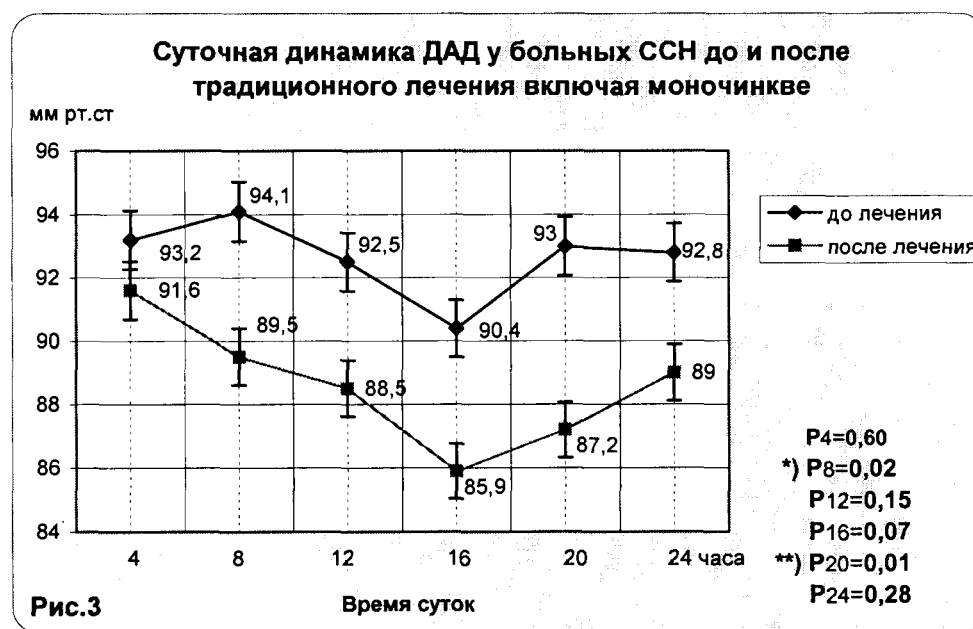
На этом и последующих рисунках: P – уровни значимости различий
(справа – до и после ТЛ в указанное время суток);

*) – достоверные различия по сравнению с предыдущим временем исследования
[(*)P<0,05; **)P<0,01; ***)P<0,001];

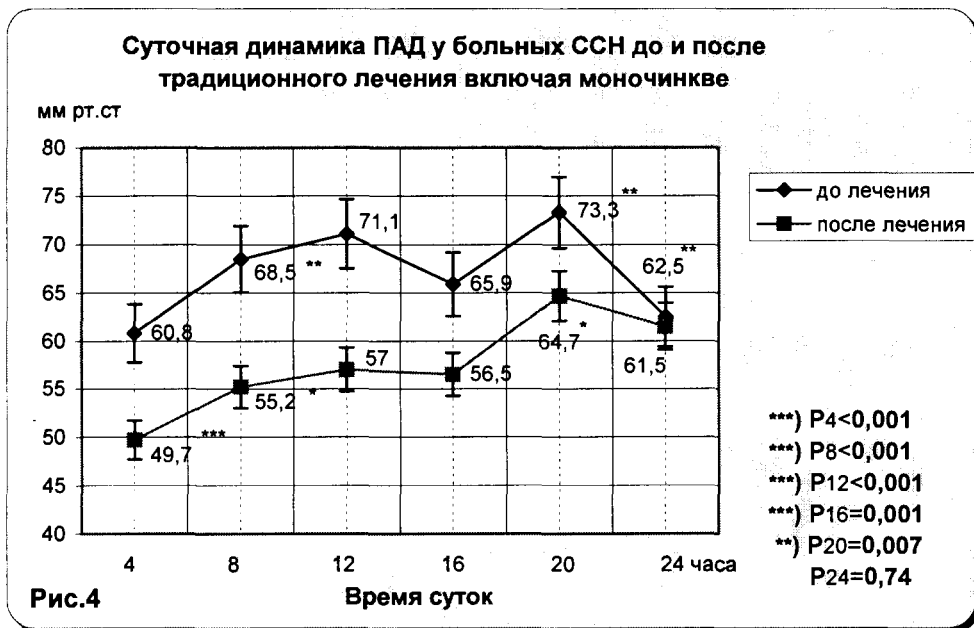


На рисунке: верхний график – суточная динамика САД до лечения;
 нижний – суточная динамика САД после лечения

Суточная динамика ДАД как до традиционного антиангинального лечения, так и после него отличается тем, что не обнаруживаются временные интервалы суток, где бы существовало достоверное его отличие по отношению к предыдущему времени исследования (таблица; рис.3). При этом в утреннее (8 ч) и вечернее время (20 ч) ДАД до и после лечения достоверно различаются снизившись с $94,1 \pm 1,3$ до $89,5 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($P=0,02$) и с $93,0 \pm 1,6$ до $87,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($P=0,01$) соответственно (рис.3).



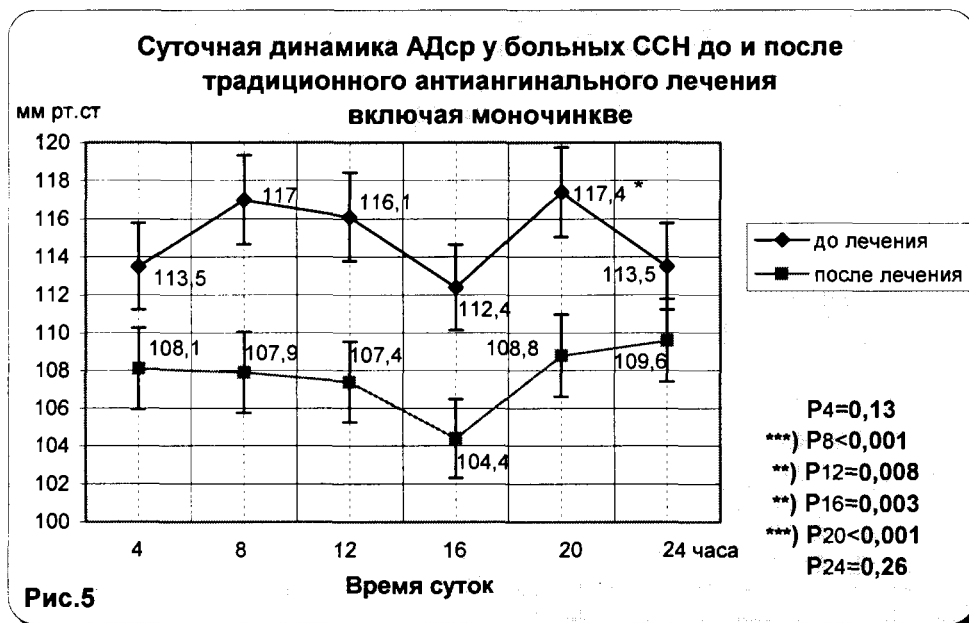
На рисунке: верхний график – суточная динамика ДАД до лечения;
 нижний – суточная динамика ДАД после лечения



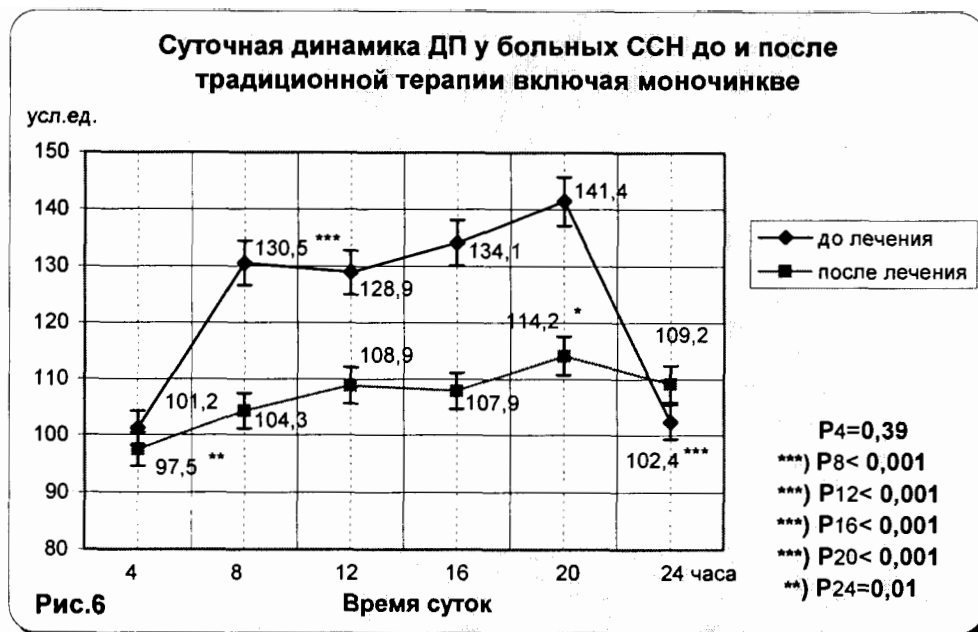
На рисунке: верхний график – суточная динамика ПАД до лечения;
 нижний – суточная динамика ПАД после лечения

Установлено, что изменения ПАД в течение суток до лечения характеризуются достоверным повышением его значения от 16.00 до 20.00 часов (с $65,9 \pm 2,4$ до $73,3 \pm 2,4$ мм рт. ст.) ($P=0,002$), а затем (от 20 до 24 ч) достоверным снижением с $73,3 \pm 2,4$ до $62,5 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($P<0,001$). При этом, значение ПАД в 8 часов утра ($68,5 \pm 2,2$ мм рт. ст.) достоверно превысило таковое в 4 часа ($60,8 \pm 2,1$ мм рт. ст.) ($P=0,01$) (рис.4).

После лечения ПАД, в рамках проведенного исследования в течение суток, достоверно нарастало от $49,7 \pm 2,0$ (4 ч) до $55,2 \pm 1,9$ (8 ч) ($P=0,02$), а затем с $56,5 \pm 2,6$ мм рт. ст. (16 ч) достоверно увеличилось до $64,7 \pm 2,8$ (20 ч) ($P=0,04$). Потом, к 24 часам, ПАД несколько снизилось до величины $61,5 \pm 3,7$ мм рт. ст. и далее (до 4 ч) достоверно продолжало снижаться ($P<0,001$) (рис.4).



На рисунке: верхний график – суточная динамика АД_{ср} до лечения;
 нижний – суточная динамика АД_{ср} после лечения



На рисунке: верхний график – суточная динамика ДП до лечения;
нижний – суточная динамика ДП после лечения

Как до традиционного лечения, так и после него среднее артериальное давление ($АД_{ср}$) в течение суток не претерпевало значительных изменений (таблица; рис.5) и было по своей величине близко к соответствующим среднесуточным значениям. Тем не менее, при анализе результатов динамики $АД_{ср}$, полученных до лечения, установлено достоверное его повышение с $112,4 \pm 1,9$ мм рт. ст (16.00 ч) до $117,4 \pm 1,9$ мм рт. ст. (20.00 ч) ($P=0,003$).

После ТЛ суточная динамика $АД_{ср}$ практически отсутствовала (таблица; рис.5), а его минимальное значение было зафиксировано в 16 часов, равное $104,4 \pm 1,8$ мм рт. ст. При этом необходимо отметить, что после ТЛ величина среднего значения АД достоверно снизилась ($P=0,01$), а его суточное мониторирование позволяет определить время суток, в которое, в основном, и происходит такое снижение. Из рис.5 следует, что достоверное снижение $АД_{ср}$ в результате проведенного ТЛ у больных ССН происходит (P_8, P_{12}, P_{16} и P_{20} на рис.5) в дневное время суток (с 8 до 20 часов), в ночное же время традиционная антиангинальная терапия эффект снижения среднего артериального давления практически не демонстрирует.

Результаты исследования суточной динамики ДП до и после ТЛ представлены в таблице и показаны на рис.6. Итак, до ТЛ величина ДП дважды претерпевает значительные изменения: достоверно увеличивается утром с $101,2 \pm 3,1$ (4 часа) до $130,1 \pm 3,9$ усл. ед. (8 часов) ($P<0,001$), а вечером достоверно уменьшается с $141,4 \pm 4,7$ (20 часов) до $102,4 \pm 3,0$ усл. ед. (24 часа) ($P<0,001$). В периоды с 8 до 20 часов (днем), а также с 24 до 4 часов утра достоверных изменений величины ДП не установлено. После ТЛ суточная динамика ДП практически изменилась на противоположенную: с 24 часов ночи и до 4 часов утра произошло достоверное снижение ДП от $109,2 \pm 2,7$ до $97,5 \pm 3,0$ усл. ед. ($P<0,001$), а с 16.00 ч до 20.00 наблюдалось достоверное увеличение значений ДП с $107,9 \pm 2,4$ до $114,2 \pm 3,6$ усл. ед. ($P=0,04$).

Заключение. Анализируя суточную динамику артериального давления установлено, что максимальные значения основных показателей до лечения приходились на вечерние часы суток (20-22 часа), что не соответствует нормальным критериям суточного распределения АД. После проведенного курса антиангинальной терапии с включением моночинкве показатели АД не претерпевали существенной динамики в течение суток. Следовательно, традиционное лечение не оказывает суточного хронокорректирующего действия в отношении артериального давления у исследованной группы больных.

Литература

1. Зелвеян П.А., Ощепкова Е.В., Буниатян М.С. и др. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни // Тер. архив – 2001. – №2. – С. 33–38.
2. Зелвеян П.А., Буниатян М.С., Опешкова Е.В., Рогоза А.Н., Арутюнян Г.Х. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность // Кардиология. – 2002. – №10. – С.55–61.
3. Ивашкин В. Т., Кузнецов Е.Н., Драпкина О.М. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления. – М., 2000. – С. 57–65.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение // М., 1999. – 237 с.
5. Куджини П., Кавасаки Т., Ди Палма Л. и др. Циркадный ритм артериального давления: хронобиологические критерии нормотонии и гипертонии // Физиология человека. – 1991. – №17. – С.73–79.
6. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Ораевский В.Н., Лаптева О.Н., Вознесенская Л.Л. Мелатонин и сердечно-сосудистая система // Мелатонин в норме и патологии. – М. – ИД Мед-практика-М. – 2004. – С. 85–101.
7. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. – М.: Издательский дом «Русский врач», 1998. – 99 с.
8. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. – М., 1999. – 45 с.
9. Шакирова Г.О., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Барорецепторный контроль и суточная вариабельность АД у больных с мягкой артериальной гипертонией и гемодинамически незначимым атеросклеротическим поражением сонных артерий // Кардиология. – 1992. – Т.32. – С.11–18.
10. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V. Altered circadian blood pressure profile and renal damage // Blood Pressure Monitoring. – 1997. – V.2. – С. 339–345.
11. Emelianov D., Thijs L., Slaessen J.A. et al. Conventional and ambulatory measurements of blood pressure in old patients with isolated systolic hypertension: baseline observations in the Syst- Eur trial // Blood Press Monit. – 1998. – V.3. – P. 173–180.
12. Halberg F, Cornelissen G., Halberg J. et al. The sphygmochron for blood pressure and heart rate assessment: a chronobiologic approach // New York: Raven Press. – 1990. – P. 85–97.
13. James O., Pickering T. The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure // Am. J. Hypertens. – 1993. – V.6. – S170–S173.
14. Leavy A., Murphy M., Shiels P. et al. Daytime activity level is a determinant of nocturnal blood pressure fall // J. Hypertens. – 1998. – V.16 (Suppl. 2). – S272.
15. Lee Y.M., Chen H.R., Hsiao G., Sheu J.R., Wang J.J., Yen M.H. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo // J. Pineal Res. – 2002. – V.33. – P. 72–80.
16. Muiesan M., Pasini G, Salvetti M. et al. Cardiac and vascular structural changes: prevalence and relation to ambulatory pressure in middle-aged general population in Northern Italy: the Vobarno Study // Hypertens. – 1996. – V.27. – P. 1046–1052.
17. Pierdomenico S., Lapenna D., Guglielmi M. et al. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients // Am. J. Hypertens. – 1997. – V.10. – P. 511–518.
18. Portaluppi F., Cortelli P., Provini F. et al. Alterations of sleep and circadian blood pressure profile // Blood Pressure Monitoring. – 1997. – V.2. – P. 301–313.

ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ МЕТФОРМИНОМ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ

И.Н. Медведев

Курский государственный медицинский университет

Метаболический синдром (МС) – сложное нарушение обмена веществ, часто встречающееся у больных артериальной гипертонией (АГ) с абдоминальным ожирением (АО). В основе МС лежат тканевая инсулинорезистентность (ИР), способствующая развитию гиперинсулинемии, а также активация симпатoadреналовой системы, повышение сосудистого тонуса и сдвиги в липидном спектре крови [1]. Сочетание этих изменений приводит к нарушениям в системе тромбоцитарного гемостаза, ухудшает микроциркуляцию и способствует прогрессированию атеросклероза.

ИР и АО отягощают и усиливают друг друга [5]. Для эффективной коррекции об-

менных и тромбоцитарных нарушений у больных АГ с МС целесообразно применение разнонаправленных методов лечения [2,8]. Так, для оптимизации тромбоцитарного гемостаза, коррекции жирового обмена и снижения степени АО [2] предпочтительно использовать у больных комплекс лечебных мероприятий и, в частности сочетания гипокалорийной диеты, рациональных статических и динамических физических нагрузок и препарата сиофор [11,13,17].

Цель работы: определить эффективность коррекции тромбоцитарного гемостаза у больных АГ с МС комплексом лечебных мероприятий, состоящих из гипокалорийной диеты, рациональных физических нагрузок и препарата сиофор.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 50 больных АГ 1-3 степени, риск 4 в т.ч. 10 мужчин и 40 женщин среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999). Коррекция АГ у больных производилась ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл и капотен) в общепринятых дозах. У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из НТГ, легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м^2). Группу контроля составил 21 здоровый человек аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом наборами фирмы „Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) набором фирмы „Лахема”, БРНО Чешской республики, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по W. Friedwald et. al. [12], ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [10,14,15]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО „Агат-Мед” и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [3], а внутритромбоцитарное ПОЛ по концентрации базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [16], в мод. [7]. Производился подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) ретенционным методом (Шитикова А.С., 1999) [4]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом (Шитикова А.С., 1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4} \text{ М.}$), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125 \text{ ед/мл.}$), ристомицина ($0,8 \text{ мг/мл.}$) (НПО „Ренам”), адреналина ($5 \times 10^{-6} \text{ М.}$, завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3} \text{ М.}$) [4], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазовоконтрастного микроскопа [9] по Шитиковой А.С. и соавт. (1997). 25 пациентам назначался комплекс немедикаментозных средств лечения, состоящий из гипокалорийной диеты (1400-1800 ккал/сут. с ограничением приема жиров животного происхождения (до 10% от общего количества жира), легко усвояемых углеводов с увеличением в рационе продуктов с высоким содержанием клетчатки и рациональных, индивидуально подобранных статических и динамических физических нагрузок. Остальным 25 больным АГ с МС с НТГ назначался сиофор в дозе 500 мг. 2 раза/сут. в сочетании с комплексом немедикаментозных средств терапии. Сочетание сиофора и немедикаментозных средств применялось у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (семейная предрасположенность к ИБС и СД 2 типа). Дизайн исследования включал исходную оценку исследуемых показателей, через 4,12 и 24 нед. лечения, а

также спустя 4 нед. после его отмены. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Достоверных различий исходных антропометрических, биохимических и гематологических показателей у пациентов обеих групп не было найдено.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика антропометрических показателей. Через 4 нед. после назначения лечения наблюдались снижение массы тела, ИМТ и ОТ, особенно на фоне комплексного применения сиофора и немедикаментозных средств ($101,2 \pm 3,06$ кг., $34,5 \pm 3,41$ кг/м² и $110,1 \pm 3,04$ см., соответственно), однако, максимальное их приближение к контрольным значениям отмечено лишь через 24 нед. и только на фоне комплексного лечения сиофором, диетой и физическими нагрузками. Масса тела в этой группе больных АГ с МС и НТГ через 6 мес. лечения составила $89,3 \pm 2,41$ кг., ИМТ – $29,1 \pm 2,10$ кг/м², ОТ – $92,6 \pm 2,32$ см. Отмена лечения сопровождалась восстановлением антропометрических показателей на исходном уровне, особенно у лиц, находившихся только на немедикаментозном лечении (масса тела – $104,7 \pm 3,05$ кг, ИМТ – $36,5 \pm 3,74$ кг/м², ОТ – $112,2 \pm 3,92$ см.).

У больных была выявлена гиперлипидемия (ОЛ – $8,50 \pm 0,03$ г/л.) II б типа. Так, ОХС составил $6,10 \pm 0,01$ ммоль/л., ХС ЛПНП – $4,33 \pm 0,01$ ммоль/л., ХС ЛПОНП – $0,47 \pm 0,001$ ммоль/л., ТГ – $2,43 \pm 0,01$ ммоль/л. Содержание ХС ЛПВП было снижено у больных обеих групп ($1,24 \pm 0,004$ ммоль/л.). Гиперлипидемия II б типа купировалась на 4-ой нед. комплексного применения сиофора и немедикаментозного лечения (ОЛ – $7,7 \pm 0,02$ г/л.) со стабилизацией ее показателей к 24 нед. Содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ прогрессивно снижалось, а ХС ЛПВП повышался и к 6-му мес. комплексного лечения их показатели максимально приблизились к контрольным значениям. Липидный спектр крови больных на фоне применения комплекса немедикаментозных средств также улучшался, однако его положительная динамика оказалась менее выраженной.

У больных повышалось ПОЛ. Так, концентрация ТБК-активных продуктов в плазме составила $5,34 \pm 0,02$ мкмоль/л., в контроле – $3,50 \pm 0,03$ мкмоль/л. Уровень МДА в тромбоцитах также оказался повышен ($1,36 \pm 0,006$ нмоль/10⁹ тр.) в контроле ($0,66 \pm 0,003$ нмоль/10⁹ тр.), что свидетельствует об активации в них свободно-радикального окисления (СРО) в связи с ослаблением внутритромбоцитарной антиокислительной активности. Уровень стимулированного тромбином МДА тромбоцитов ($8,99 \pm 0,05$ нмоль/10⁹ тр.) и его выделения ($7,63 \pm 0,04$ нмоль/10⁹ тр.) оказались повышенными. Комплексное лечение оказывало положительное влияние на ПОЛ плазмы и тромбоцитов больных. Так, уменьшалось содержание ТБК-активных продуктов плазмы ($P < 0,01$). На 24 нед. лечения их концентрация составила $3,74 \pm 0,01$ мкмоль/л. (в контроле $3,50 \pm 0,03$ мкмоль/л.), тогда как на фоне применения немедикаментозных средств в течение 6 мес. аналогичный показатель достиг только $4,20 \pm 0,01$ мкмоль/л. С уменьшением ТБК продуктов плазмы отмечено усиление ее антиоксидантной активности (АОА), особенно на 24 нед. наблюдения больных на фоне применения комплексного лечения – $31,9 \pm 0,1\%$. У больных, находившихся на гипокалорийной диете, АОА в аналогичные сроки составила $29,8 \pm 0,05\%$. Со снижением СРО плазмы было выявлено уменьшение базального и стимулированного тромбином уровня МДА в тромбоцитах, особенно после 6-ти мес. комплексного лечения ($0,68 \pm 0,004$ нмоль/10⁹ тр. и $5,48 \pm 0,02$ нмоль/10⁹ тр., соответственно). На фоне немедикаментозного воздействия на 24 нед. удалось достичь базального уровня МДА – $0,88 \pm 0,004$ нмоль/10⁹ тр. и стимулированного тромбином – $7,18 \pm 0,02$ нмоль/10⁹ тр. Высвобождение МДА тромбоцитами этой группы больных составило $6,30 \pm 0,02$ нмоль/10⁹ тр. (в контроле $5,76 \pm 0,04$ нмоль/10⁹ тр.). Пациенты, находившиеся на комплексном лечении, к 24 нед. наблюдения характеризовались выделением МДА сравнимым с контролем – $5,80 \pm 0,03$ нмоль/10⁹ тр.

Количество тромбоцитов в крови больных до и после лечения находилось в пределах нормы. У больных обеих групп до назначения лечения найдено усиление АААТ –

55,0±0,30% (контроль – 36,0±0,30%) и ускорение АТ, особенно под влиянием коллагена – 21,0±0,19 с. (в контроле – 33,0±0,13 с.). Несколько медленнее АТ развивалась у больных АГ с МС под влиянием АДФ (25,5±0,16 с.) и ристомицина (25,0±0,16 с.; в контроле – 45,0±0,30 с.). АТ с H₂O₂ в обеих группах больных составила 30,5±0,15 с. Тромбиновая и адреналиновая АТ также развивались быстрее, чем в контроле и были равны у больных обеих групп 39,0±0,17 с. и 67,5±0,16 с., соответственно (P<0,01). Время развития АТ под действием сочетанного применения индукторов также было ускоренным: АДФ+адреналин – 20,5±0,16 с., АДФ+коллаген – 16,5±0,17 с., адреналин+коллаген – 13,0±0,15 с.

На фоне лечения больных уменьшалась АААТ (36,0±0,14%) и увеличивалось время АТ под влиянием индукторов, особенно у лиц, находившихся на комплексном лечении. На 24 нед. лечения самым активным индуктором АТ у них оказался коллаген (32,0±0,13 с.). Несколько менее активны были – АДФ (41,0±0,12 с.), ристомицин (43,4±0,13 с.) и H₂O₂ (44,9±0,008 с.). Позднее развивалась АТ под влиянием тромбина и адреналина (54,2±0,09 с. и 92,4±0,18 с., соответственно). Через 6 мес. АТ больных на фоне сочетанного применения индукторов наступала несколько позже (АДФ+адреналин – 34,8±0,12 с., АДФ+коллаген – 25,1±0,12 с., адреналин+коллаген – 28,8±0,09 с.), чем у лиц, находившихся на немедикаментозном лечении (29,9±0,12 с., 29,0±0,12 с. и 23,0±0,10 с., соответственно), приближаясь к показателям группы сравнения (35,0±0,3 с., 26,0±0,15 с. и 29,0±0,14 с., соответственно) (P<0,01).

Внутрисосудистая активность тромбоцитов больных характеризовалась ее повышением. Дискоциты в крови больных обеих групп составили 54,5±0,31% (в контроле – 84,0±0,10%). Количество диско-эхиноцитов увеличивалось в 3 раза (27,5±0,22%). Содержание сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов также значительно превышало контрольные значения и достигало у больных обеих групп 13,2±0,09%, 2,5±0,03% и 1,3±0,03%, соответственно. Сумма активных форм тромбоцитов больных была равна 45,5±0,31%, в контроле – 16,0±0,10%, малых и больших агрегатов содержалось 19,0±0,17 и 6,0±0,08, в контроле – 3,2±0,01 и 0,16±0,002, соответственно, причем количество тромбоцитов в агрегатах у больных достигало 13,2±0,09%, против 6,6±0,03% в контроле.

Коррекция обменных и тромбоцитарных нарушений у больных обеих групп позволила достичь положительной динамики ВАТ. Через 4, 12 и 24 нед. лечения выявлено постепенное улучшение показателей ВАТ, особенно у больных, находившихся на комплексном лечении. Через 24 нед. количество дискоидных форм тромбоцитов в крови больных на фоне применения сифора и немедикаментозного лечения увеличилось до 83,1±0,12%, тогда как у находившихся на немедикаментозной терапии только до 76,0±0,28% (в контроле – 84,0±0,10%). Количество диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов уменьшилось под влиянием комплексного лечения в течение 6-мес. (12,2±0,15%, 2,4±0,02%, 1,8±0,01% и 0,4±0,006%, соответственно) и отличалось от аналогичных показателей у больных другой группы (17,7±0,25%, 4,2±0,04%, 2,2±0,03% и 0,6±0,06%, соответственно). Сумма активных форм тромбоцитов у больных на фоне комплексного лечения через 24 нед. (17,0±0,12%) приблизилась к контролю (16,0±0,10%).

Число малых и больших агрегатов через 24 нед. комплексного лечебного воздействия (3,4±0,02 и 0,28±0,005) достоверно не отличалось от контроля (3,2±0,01 и 0,16±0,002, соответственно). Количество тромбоцитов в агрегатах (6,6±0,03%) снизилось до контрольных значений (6,6±0,03%). Отмена комплексного лечения через 4 нед. нивелировала у больных АГ с НТГ достигнутые положительные изменения ВАТ.

Обсуждение

Комплексная терапия больных АГ с МС и НТГ оптимизирует обмен веществ за счет нивелирования инсулинорезистентности и уменьшает содержание жира в абдоминальной области. Снижение массы тела под влиянием сифора и немедикаментозного лечения происходит быстрее и интенсивнее, чем при использовании гипокалорийной

диеты и физических нагрузок. Применение комплексного лечения в течение 6 мес. трансформирует обмен веществ больных на уровень метаболизма, максимально приближенного к обмену здоровых лиц. По-видимому, этим объясняется замедленное восстановление у них антропометрических показателей до исходного уровня.

Улучшение липидного обмена у больных под влиянием комплексного лечения обусловлено снижением инсулинорезистентности тканей, уменьшением всасывания и поступления липидов в ЖКТ, освобождением жирных кислот из жировых депо и интенсификацией обмена веществ [6]. Немедикаментозное лечение также повышает чувствительность к инсулину, но медленнее и в меньшей степени.

Усиление свободно-радикальных процессов в плазме и тромбоцитах больных говорит о снижении активности антиокислительной системы организма. Повышенное высвобождение МДА тромбоцитами больных является маркером высокой активности метаболизма мембранных фосфоинозитолов и возросшего тромбоксанообразования. Положительное действие сиофора в сочетании с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками на состояние ПОЛ в организме больных, очевидно, опосредовано их прямым воздействием на обмен веществ. Максимально оно проявилось к 24-ой нед. лечения. Снижение выделения МДА тромбоцитами больных, находившихся на комплексном лечении, свидетельствует о нормализации активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и приближению к физиологическому уровню образования в них тромбоксана. Подавление пероксидации и увеличение антиокислительного потенциала плазмы на фоне улучшения липидного спектра крови способствуют антиатерогенному эффекту комплекса лечебных воздействий у больных АГ с МС и НТГ.

Улучшение показателей АААТ и АТ у больных АГ с МС и НТГ, лечившихся сиофором и немедикаментозными средствами, говорит об их нормализующем влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате оптимизации обменных процессов, снижения инсулинорезистентности и улучшения утилизации глюкозы тканями, нормализации липидного обмена и ПОЛ в плазме и тромбоцитах. Иными словами, исследованный комплекс лечебных воздействий у больных АГ с МС и НТГ является приоритетным корректором первичного гемостаза.

Удлинение времени АТ под влиянием ристомицина у данной группы больных обусловлено нормализацией содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 под влиянием метформина, гипокалорийной диеты и физических упражнений у больных свидетельствует о возросшей активности системы антиокисления в тромбоцитах, прежде всего каталазы и супероксиддисмутазы.

Снижение активности ВАТ при комплексном лечении позволяет считать его применение предпочтительным у больных АГ с МС и НТГ с целью снижения риска тромботических осложнений. Вероятно, эти эффекты реализуются путем нормализации инсулинорезистентности и обменных процессов в организме.

Учитывая постепенное угасание положительных эффектов коррекции тромбоцитарного гемостаза на фоне комплексного лечения у больных АГ с МС и НТГ после отмены его применения, такая терапия должна проводиться длительными курсами, что позволит стабилизировать положительное влияние сочетания сиофора и немедикаментозных средств на функции тромбоцитов и будет способствовать профилактике сосудистых осложнений.

Заключение

Применение сиофора, гипокалорийной диеты и рациональных физических нагрузок у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе нивелирует имеющиеся сдвиги в липидном спектре крови, ослабляет синдром пероксидации и приближает к норме нарушения тромбоцитарного гемостаза. Такая комплексная терапия нормализует адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов *in vitro* и их внутрисосудистую активность. Эти изменения максимально приблизились к контрольным показателям к исходу 24 нед. лечения. Для стабилизации результатов коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных артери-

альной гипертензией с нарушенной толерантностью к глюкозе ее применение должно быть длительным и контролируемым.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.-изд. СПб.ГМУ-1999.-203 с.
2. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Лечение метаболического синдрома X. Часть II. // Эфферентная терапия. 2000.-т.6, №3.-с. 4-12.
3. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000.-167 с.
4. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб.: 1999.-117 с.
5. Демидова И., Игнатова Н., Рейдис И. Метформин (сиофор): механизм действия и клиническое применение. // Клиническая эндокринология. 1998.-№1.-с. 3-27.
6. Дозов И.И., Демидова И.Ю. Бигуаниды в современной практике лечения сахарного диабета 2 типа. Москва. 1999.-45 с.
7. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1979.-№5.-с. 414-417.
8. Старостина Е. Бигуаниды: второе рождение. // Новый медицинский журнал. 1998.-№1.-с. 3-11.
9. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике. // Клинич. и лабор. диагностика. 1997.-№2.-с. 23-35.
10. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years. // European Heart Journal. 1998.-Vol. 19-p. 3-11.
11. Crave J., Fimbel S. et al. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens and insulin in hirsute and obese women. // Journal of Clinical Endocr. and Metab. 1995.- Vol. 80.-p. 2057-2069.
12. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. // Clinical Chem. 1972.-Vol.18.-p. 499-502.
13. Giugliano D., De Rosa N., Dmaro G., et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. // Diabetes Care 1993.-Vol.16, №9.-p.1387-1390.
14. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. // European Heart Journal. 1994.-Vol.15.-p.1300-1331.
15. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults // Arch intern. Med. 1988.-Vol. 148.-p.36-69.
16. Schmith J.B., Ingerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet // J.Lab. Clin. Med. 1976.-Vol.88.-№1.-p.167-172.
17. Vague P., Rindnichi A. et al. Abstract of 30 th Annual Meeting of EASD, 1994.

УДК 616.12-073-008.331

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИБС, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Э.А. Щербань, Р.М. Заславская, С.И. Логвиненко

Белгородский государственный университет,
Московская городская клиническая больница №60,
Белгородская областная клиническая больница

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре неинфекционной патологии. Они являются основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти в большинстве экономически развитых странах. В нашей стране артериальная гипертензия встречается у третьей части взрослого населения и является одним из важнейших факторов риска ишемической болезни сердца и мозгового инсульта [1,2,12,15].

Так, в результате ряда научных исследований установлено достоверная связь между повышенным АД и ИБС, инсультами, сердечной и почечной недостаточностью

[14,17]. Эта связь не зависит от пола и других характеристик популяции. Известно, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений неуклонно нарастает с повышением уровня артериального давления (АД). Артериальная гипертензия является одним из самых распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и в России [2,10]. По результатам обследования российской национальной представительной выборки, стандартизированной по возрасту, распространенность артериальной гипертензии у мужчин составляет 39,3%, а у женщин – 41,1%. Отмечается увеличение распространенности артериальной гипертензии среди пожилых людей [6,18].

В последние годы благодаря развитию высоких технологий в клинической практике используется метод, позволяющий весьма квалифицированно решать многие вопросы в диагностике и лечении артериальной гипертонии – суточное мониторирование АД (СМАД). Эта прогрессивная исследовательская методика в настоящее время широко применяется как при проведении фундаментальных и клинических исследований, так и в практическом здравоохранении. Метод позволяет судить о среднесуточных значениях АД, его суточном профиле, эпизодах критического повышения и взаимосвязях наблюдаемых параметров, что является также актуальным при контроле лечения больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) [3,4,5,13,16].

Ценность методики СМАД в сравнении с традиционным методом исследования АД определяется объективностью и стабильностью полученных результатов, тесной связью суточного артериального давления с тяжестью поражения органов мишеней и сердечно-сосудистыми осложнениями [7,8,9,11].

Целью работы явилось изучение показателей СМАД у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения (СН) II-III ФК в сочетании с ГБ при традиционной терапии антиангинальными препаратами, включая моночинкве.

Материал и методы. Обследовано 24 человека с диагнозом ИБС, СН II-III ФК в сочетании с ГБ, среди которых было 13 мужчин и 11 женщин, средний возраст $57,9 \pm 1,6$ лет. Длительность заболевания составила в среднем – $8,2 \pm 1,2$ лет. СН II ФК была диагностирована у 11, СН III ФК – у 13 больных. У 10 больных ИБС осложнилась СН I ФК (по классификации NYHA), у 5 – СН II ФК, у 9 пациентов СН не выявлено. Двое больных страдали ГБ I стадии, 10 – ГБ II стадии, 12 – ГБ III стадии.

Все больные получали традиционное лечение (ТЛ), включающее нитраты (моночинкве), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагреганты. До и после 14-дневного ТЛ было проведено клиническое и инструментальное обследование больных с включением СМАД.

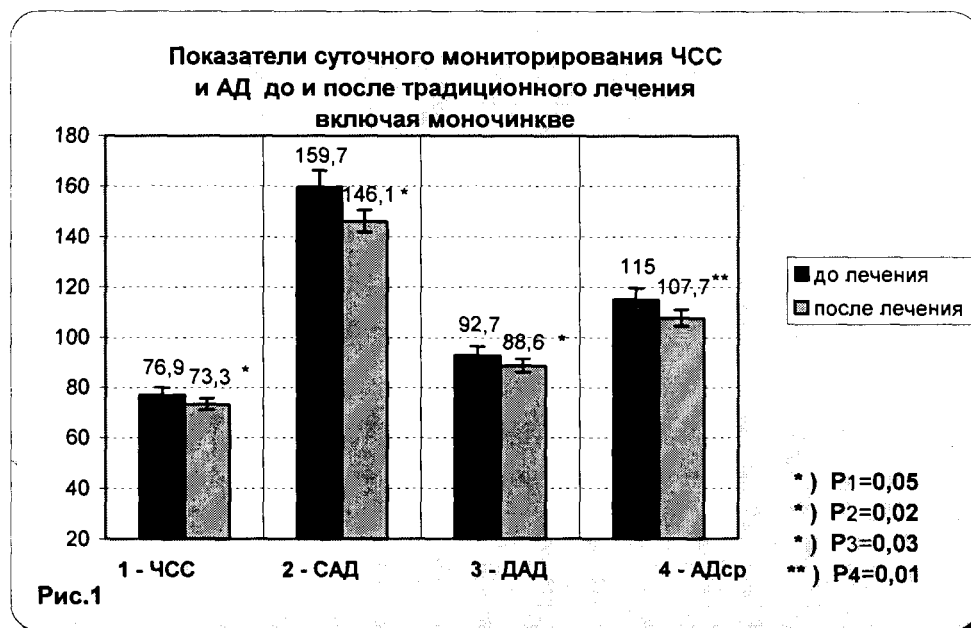
Суточное мониторирование АД проводили неинвазивным методом с помощью портативного аппарата «BR-102 Schiller» (Швейцария). Метод позволяет судить о среднесуточных значениях АД, его суточном профиле, эпизодах критического повышения и взаимосвязях наблюдаемых параметров.

Мониторирование начинали в 8-9 часов утра и продолжали в течение 24 часов. Регистрацию АД осуществляли каждые 15 мин в период бодрствования и каждые 30 мин в ночные часы. В течение исследования пациенты вели дневники самонаблюдения, в которых указывали эпизоды физической и эмоциональной активности, прием медикаментов, времена сна, периоды плохого самочувствия.

По результатам СМАД определяли среднесуточные, дневные и ночные САД и ДАД, пульсовое артериальное давление (ПАД), среднее артериальное давление (AD_{cp}), двойное произведение (ДП). Также рассчитывали индекс времени (ИВ), оценивали дневные и ночные ИВ САД и ИВ ДАД. Определяли величину утреннего подъема (ВУП) АД в период с 4 до 10 часов, степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД, на основе которого оценивали суточный профиль АД.

Результаты. При традиционном антиангинальном лечении с включением моночинкве отмечена достоверная положительная динамика показателей суточного профиля

АД у большинства больных. Динамика гемодинамических показателей проявилась достоверным уменьшением суточных показателей САД от $159,7 \pm 3,4$ до $146,1 \pm 4,6$ мм рт. ст. ($P=0,02$), ДАД от $92,7 \pm 1,2$ до $88,6 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($P=0,03$) и АД_{ср} от $115,0 \pm 1,7$ до $107,7 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($P=0,01$). Установлена тенденция к снижению ПАД под влиянием ТЛ. Также отмечалось достоверное снижение значения ЧСС с $76,9 \pm 1,4$ до $73,3 \pm 1,2$ ударов в минуту ($P=0,05$) (рис. 1).

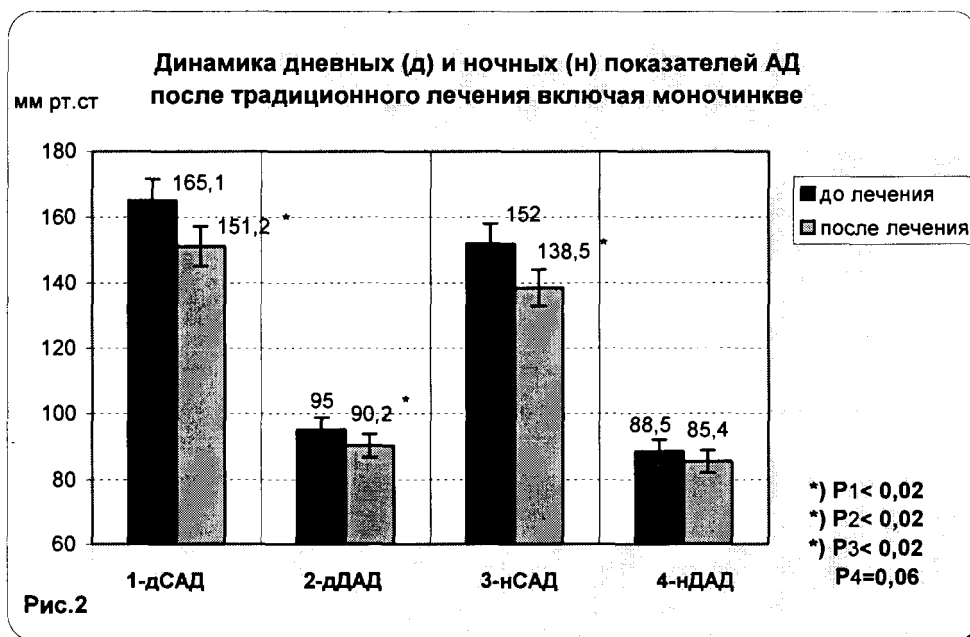


На рисунке: P – уровень значимости различий до и после лечения;

*) – достоверные различия соответствующего показателя [*) $P \leq 0,05$; **) $P \leq 0,01$; ***) $P \leq 0,001$].

Обращает на себя внимание достоверное снижение двойного произведения (ДП) с $123,1 \pm 3,3$ до $107,0 \pm 3,5$ усл. ед. ($P=0,001$), что свидетельствует об уменьшении энергетических затрат миокарда.

Дневные и ночные значения показателей САД после курса ТЛ включая монотерапию достоверно уменьшились с $165,1 \pm 3,3$ до $151,2 \pm 4,6$ и с $152,0 \pm 3,3$ до $138,5 \pm 4,6$ мм рт. ст. соответственно ($P=0,02$). Также отмечается достоверное снижение дневных значений ДАД с $95,0 \pm 1,5$ до $90,2 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($P=0,02$) и тенденция к снижению ДАД ночью с $88,5 \pm 1,0$ до $85,4 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($P=0,06$) (рис.2).



На рисунке: P – уровень значимости различий до и после лечения;
*) – достоверные различия соответствующего показателя [*)P≤0,05; **)P≤0,01].

Отмечалась тенденция к снижению ИВ САД в дневное и в ночное время суток. ИВ ДАД достоверно снизился днем и ночью с $72,4 \pm 6,0$ до $52,6 \pm 5,9\%$ и с $70,6 \pm 6,5$ до $50,1 \pm 5,0\%$ соответственно (P=0,02).

ВУП САД и ВУП ДАД снизились достоверно с $45,2 \pm 3,5$ до $35,8 \pm 3,2$ мм рт. ст (P=0,05) и с $23,7 \pm 2,0$ до $17,8 \pm 1,3$ мм рт. ст (P=0,02) соответственно.

СНС САД и СНС ДАД исходно составила в среднем $8,0 \pm 0,2$ и $6,6 \pm 1,3\%$ соответственно, а после лечения – $8,5 \pm 0,4$ и $5,1 \pm 1,1\%$.

Вариабельность (STD) артериального давления до и после традиционного антиангинального лечения, включая моночинкве, определяли на основе общепринятой статистической обработки соответствующих стандартных отклонений от средних значений АД.

Изучая вариабельность показателей АД в дневное и ночное время суток до и после лечения соответственно установлено, что в дневное время STD САД и STD ДАД достоверно снизились с $23,1 \pm 1,7$ до $18,8 \pm 1,4$ мм рт. ст. (P=0,05) и с $18,1 \pm 0,5$ до $16,5 \pm 0,4$ мм рт. ст. (P=0,02) соответственно. Для ночного времени суток полученные результаты STD САД и STD ДАД свидетельствуют об отсутствии их достоверных изменений.

Установлено, что появлению ишемических эпизодов у 13 (54,2%) больных предшествовало повышение АД и совпадало с их возникновением у 7 (29,2%) пациентов. Значительной динамики АД при появлении эпизодов ишемии не наблюдалось у 4 (16,6%) больных. Развитию ишемии ни в одном случае не предшествовала гипотензия, однако у 5 (38,5%) больных гипотензия развилась в процессе приступа, которому предшествовало повышение АД. Изменения АД были связаны с физической нагрузкой и сопровождались учащением сердечного ритма у 13 (54,2%) пациентов, а у 11 (45,8%) больных – такая корреляция отсутствовала.

По данным исследования СМАД получены результаты, свидетельствующие о недостаточной степени снижения САД и ДАД в ночные часы у исследуемой группы больных. Нами установлено, что по типу суточного профиля артериального давления 6 (25%) больных являлись «dippers», 15 (62,5%) больных – «non-dippers», а 3 (12,5%) пациента – «night peakers». Кроме этого, результаты ХМ ЭКГ позволили у 71% больных установить возникновение эпизодов ишемии в ночные и ранние утренние часы.

Выводы. При исследовании влияния традиционного лечения, включая моночинкве,

на суточный профиль АД у больных ИБС, ССН II-III ФК в сочетании с ГБ через две недели лечения выявлена положительная динамика в виде достоверного снижения среднесуточных и средненочных показателей АД, но отмечено недостаточное снижение показателей САД и ДАД в ночные часы. Таким образом, несмотря на существенный гипотензивный эффект, под влиянием ТЛ не произошло восстановление нормального суточного профиля АД.

Литература:

1. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – интерполяция на Россию // Сердце. – 2002. – № 3. – С. 109–112.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца // Медицина. – 2003. – №2. – С. 16–24.
3. Богданова Е.К., Богданова Е.В. Суточная динамика артериального давления и безболевого ишемия миокарда у больных стенокардией напряжения // Вестник аритмологии. Российский научно-практический журнал. – 2002. – Т.27. – С. 16.
4. Голиков А.П., Лукьянов М.М. Использование суточного мониторирования АД и ЧСС у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Вестник аритмологии. Российский научно-практический журнал. – 2002. – Т.27. – С. 27–28.
5. Домницкая Т.М., Батенкова С.В., Радова Н.Ф. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Методические рекомендации (под ред. Проф. Б.А. Сидоренко). – М. – 2001. – 27 с.
6. Заславская Р. М., Логвиненко С. И. Эффективность метаболической терапии больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста: Монография. – М. – Изд-во РУДН. – 2001. – 259 с.
7. Зотов Д.Д., Гротова А.В. Современные методы функциональной диагностики в кардиологии // Под ред. Ю.Р. Ковалева. – СПб.: Фолиант. – 2002. – 118 с.
8. Кириченко Л.Л., Ярыгина М.А., Королев А.П. Применение бифункционального мониторирования АД и ЭКГ в диагностике и лечении пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения I и II функционального класса и артериальной гипертонией // Вестник аритмологии. Российский научно-практический журнал. – 2002. – Т.27. – С. 42–43.
9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М. – 1999. – 234 с.
10. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Константинова О.С. и др. Динамика ИБС и факторов риска среди мужского населения Москвы за период с 1985 по 1995 г // Тер. архив. – 1997. – №1. – С. 12–17.
11. Костромина Н.В., Тихоненко В.М. Бифункциональное мониторирование как метод оценки побочных эффектов и осложнений при подборе антиангинальной терапии // Вестник аритмологии. Российский научно-практический журнал. – 2002. – Т.27. – С. 48–49.
12. Кулешова Э.В., Перепеч Н.Б. Ишемическая болезнь сердца // Приложение к журналу «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости». – 2002. – №1–2. – С. 5–33.
13. Метелица В.И. Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. – СПб. – Изд-во БИНОМ. – 2002. – С. 89–96.
14. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Современные аспекты фармакотерапии ишемической болезни сердца // Лечащий врач. – 2003. – №6. – С. 14–19.
15. Рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией АСС/АНА (1999) // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – №6. – С. 19–26.
16. Abrams J. Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease // Am. J. Cardiol. – 1996. – V.77. – P. 31–37.
17. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – Summary article // Circulation. – 2003. – V.107. – P. 149–158.
18. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – V.33. – P. 2092–2197.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПОДСЧЕТА МАЛЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ДЛЯ ВОЗМОЖНОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Л.А. Мостипака, Е.А. Шенцева

Белгородский государственный университет, медицинский факультет

Введение. В литературе имеются сообщения о применении морфометрического анализа лимфоцитов периферической крови с диагностической целью при различных заболеваниях [3,4]. Еще в 1987 году профессор В.И. Говало, предложил простой метод диагностики повышенного онкогенного риска с помощью оценки размеров белых клеток (малых лимфоцитов) на обычном мазке крови [2]. Лимфоциты являются иммунокомпетентными клетками и участвуют во всех иммунологических реакциях в качестве главного эффектора иммунного ответа [7], поэтому по их изменениям можно судить и о естественной резистентности организма.

В последние десятилетия резко возрос интерес специалистов экспериментальной и практической медицины к йоддефицитным заболеваниям щитовидной железы в связи со значительным их ростом и изменением профиля патологии, все чаще диагностируется рак щитовидной железы [1]. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что злокачественные опухоли щитовидной железы развиваются как в зобно-измененной, так и в неизмененной щитовидной железе. Поэтому дифференциальная диагностика различных заболеваний щитовидной железы представляют собой сложную задачу. Проблема актуальна для Белгородской области в связи с наличием в регионе легкой йоддефицитной эндемии и средней степени тяжести йоддефицитных заболеваний. Подтверждением тому служат локальные исследования состояния щитовидной железы с помощью пальпации и количественного определения содержания йода в моче у студентов БелГУ, проведенные сотрудниками кафедры биохимии и фармакологии и самими студентами [5].

В настоящее время значительно расширились возможности лабораторно-инструментального исследования больных с заболеваниями щитовидной железы [6]. Однако, многие используемые методы диагностики (иммунологические, изучение гормонального фона, пункционная биопсия) не обладают достаточной степенью надежности. В связи с этим возникает необходимость в разработке новых, более доступных и простых методов диагностики.

Цель работы: В связи с выше изложенным, мы определили содержание малых лимфоцитов в мазке крови у здоровых людей и онкологически больных с клиническим диагнозом и провели корреляцию с возрастом обследуемых.

Учитывая важность проблемы йодного дефицита и его последствий для Белгородской области, мы попытались определить зависимости между содержанием малых лимфоцитов и опухолевыми процессами в организме.

Материалы и методы исследования. В мазке крови, окрашенному по Романовскому, среди лимфоцитов подсчитывали процентное содержание малых лимфоцитов, которые идентифицируются по величине клеток и ядерно-цитоплазматическому соотношению. Малыми лимфоцитами считаются клетки диаметром 7,5 мкм или менее с зрелым, иногда пикнотическим ядром, расположенным эксцентрично. К ним относятся клетки без цитоплазмы, так называемые «голые ядра». Диаметр клеток измеряют окуляр-микрометром МОВ-2-15х. Подсчет таких лимфоцитов возможен и без микрометра путем сравнения с диаметром эритроцитов, который не превышает 7,5 мкм. В нашей работе использовался такой метод подсчета малых лимфоцитов.

Результаты исследований подвергли статистической обработке.

Результаты и их обсуждение. У практически здоровых людей содержание малых лимфоцитов составляет в среднем 26%. Резкое снижение этого показателя отмечается

при раке молочной железы, легкого, пищевода, кишечника, матки, яичников, семенников, злокачественной меланоме, злокачественных костных опухолях. Снижение малых лимфоцитов в крови не происходит при различных формах туберкулеза, воспалительных процессах и доброкачественных опухолях [2].

В работе были обследованы мазки крови 100 больных разного возраста (22–71 лет) с уже установленным диагнозом новообразования (в основном рак желудка, легкого, молочной железы, пищевода, тела матки и яичника) и мазки крови больных с уже поставленным диагнозом заболевания щитовидной железы. Параллельно проводили исследование содержания малых лимфоцитов в мазке крови у 45 клинически здоровых людей (возраст 21-59 лет, проходивших медицинскую комиссию). Результаты первой серии представлены на графике (рис.1).



Рис. 1

У большинства лиц контрольной группы (45 человек) содержание малых лимфоцитов в мазке крови составило $26\% \pm 0,88$, что и было принято за норму. Как видно из графика, уровень малых лимфоцитов в крови здоровых людей значительно превышает уровень малых лимфоцитов в крови больных раком $7,16 \pm 0,45$ ($p < 0,05$). Следует отметить статистически достоверное снижение количества малых лимфоцитов в мазке крови онкологически больных людей по сравнению с нормой.

Известно, что с возрастом вероятность онкозаболеваний повышается, поэтому нами была проанализирована динамика изменения количества малых лимфоцитов в мазках крови в зависимости от возраста пациентов в контрольной группе и в группе больных с установленным диагнозом новообразования. Для этого мазки крови здоровых людей и онкологически больных были пронумерованы в соответствии с возрастом обследуемых. На графиках по линиям тренда можно заметить, что у здоровых людей число малых лимфоцитов в крови с возрастом уменьшается. Это косвенно свидетельствует о повышении вероятности возникновения опухолевого процесса с возрастом. У больных раком число малых лимфоцитов мало и с возрастом этот показатель снижается незначительно (рис.2 и 3).

При сравнительном изучении содержания малых лимфоцитов при заболеваниях щитовидной железы, исследовались мазки крови больных со следующими диагнозами: узловой зоб, фолликулярная аденома, аденома правой доли щитовидной железы, фолликулярная опухоль правой доли щитовидной железы. Было обследовано 45 больных с уже поставленным диагнозом.

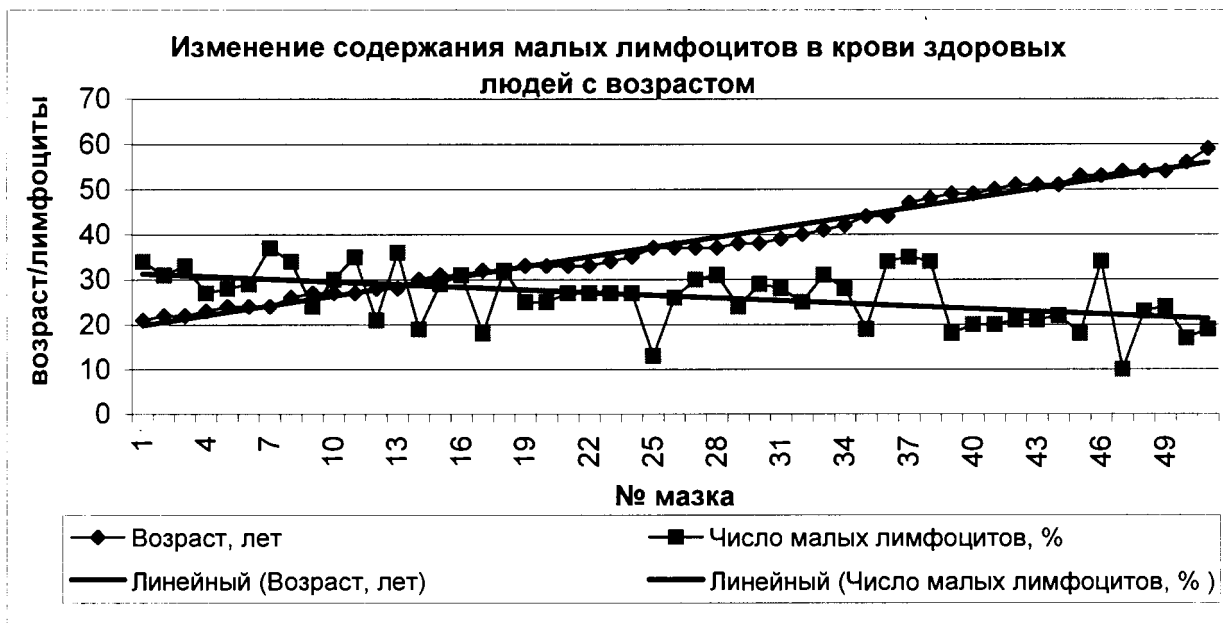


Рис.2.

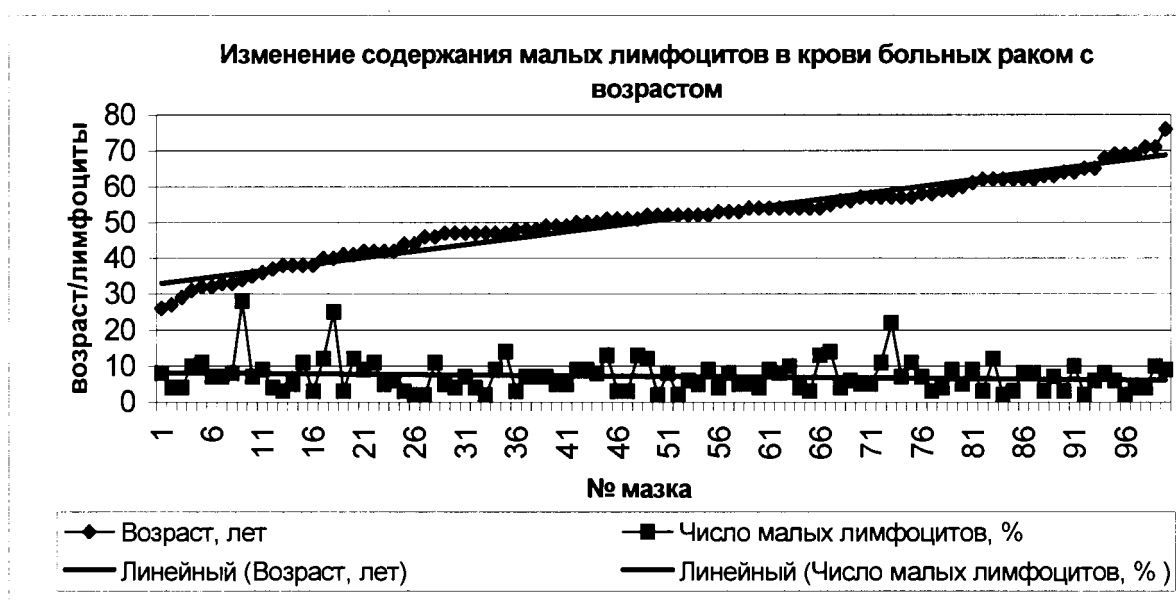


Рис. 3.

В результате проведенной работы установлено, что при узловом зобе, в отличие от нормы, содержание малых лимфоцитов в мазке крови достоверно увеличено ($40 \pm 0,45$, $p < 0,05$). При этом содержание малых лимфоцитов выше нормы встречается чаще по сравнению с контрольной. Такую же закономерность можно отметить при следующих заболеваниях щитовидной железы: фолликулярной аденоме ($38,8 \pm 0,32$, $p < 0,05$), аденоме правой доли ($46,3 \pm 0,78$, $p < 0,05$). В отличие от этих заболеваний, для рака щитовидной железы характерно достоверное снижение количества малых лимфоцитов по сравнению с нормой ($11 \pm 0,33$, $p < 0,05$). Результаты приведены на диаграмме (рис. 4).

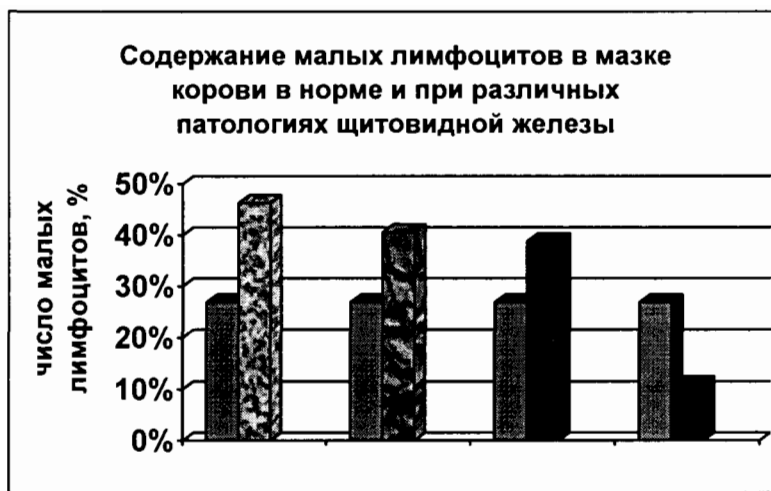


Рис. 4



– аденома правой доли щитовидной железы;



– узловой зоб;



– фолликулярная аденома щитовидной железы;



– опухоль щитовидной железы;



– норма.

Вывод. Таким образом, результаты работы показали, что при доброкачественных опухолевых процессах (щитовидной железы) отмечается увеличение количества малых лимфоцитов периферической крови, а при злокачественных новообразованиях – их снижение.

Изменение содержания малых лимфоцитов, при подсчете в мазке крови, может служить важным информативным показателем для подтверждения характера злокачественных новообразований, а также при различных заболеваниях щитовидной железы.

Список литературы

1. Кирилов В.А., Ющенко Ю.П.// Цитология и генетика. – М., 1997. – Т. 31, № 3. С. 35-39.
2. Говалло В.И., Григорьева М.П., Космиади Г.А. и др.//Вопр. онкологии. – М., 1987.-Т.33, №9. – С.15-21.
3. Киндзельский Л.П., Злоченская Л.Л., Бутенко А.К., и др. //Клин. онкол. – М., 1988. – Вып.8. – С.92-94.
4. Либерман Л.Н., Матущенко В.Г. // Лаб. дело. – М., 1989 – №2. – С. 18-20.
5. Чуйко В.А., Чеботарев С.Г., Шенцева Е.А., Яковенко В.А. // Научные ведомости. – Изд-во БелГУ, 2002, – №1(16). – С. 236-246.
6. Виотченко С.Л., Океанова Т.А., Федосеева Г.И. и др. //Проблемы эндокринологии. М., 1989. – Т.36, №6. – С.45-50.
7. Черешнев В.А. и др.//Иммунология. М., 2001. – №3. – С.12-14.

АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Е.В. Некипелова², Е.В. Калмыкова¹, М.И. Чурносов¹

Белгородский государственный университет¹

Белгородская областная клиническая больница²

Хронический гломерулонефрит является одной из актуальных проблем здравоохранения, так как это заболевание имеет широкое распространение, занимая 3-4 место по частоте выявления среди больных с патологией почек. Больные с хроническим гломерулонефритом составляют 1 – 2% всех терапевтических больных [5], а среди умерших он выявляется в 1% всех вскрытий [3]. Заболевание это несколько чаще встречается у мужчин: от 52,5 до 57-64%. Важно подчеркнуть, что среди больных гломерулонефритом преобладают лица трудоспособного возраста. У 5-10% больных развивается нефротический синдром или формируется вторичное повышение артериального давления. Следует отметить клинический полиморфизм хронического гломерулонефрита и различные патогенетические механизмы, лежащие в его основе [4].

Целью нашего исследования явилось изучение морфометрических характеристик эритроцитов у больных хроническим гломерулонефритом.

Материалом для исследования послужили мазки крови 20 больных хроническим гломерулонефритом, находящихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении Белгородской областной клинической больницы.

С использованием компьютерной системы для визуализации изображений, включающей микроскоп (Микмед-2), цветную матричную видеокамеру (JVC – ТК-С1380), компьютер с картой для видеоввода изображения, с помощью стандартной методики эритроцитометрии ВидеоТест-Мастер [1] осуществлялось измерение среднего размера эритроцитов, расчет их толщины и сферичности на основе предварительно определенных значений гематокрита и количества эритроцитов. В соответствии со средними размерами все эритроциты были разделены на четыре класса [1]: микроциты (4-6,8 мкм), нормоциты (6,9-7,9 мкм), макроциты (8-9,4 мкм), мегалоциты (9,5-11 мкм). В ходе анализа измерялось не менее 1000 эритроцитов в каждой мазке для получения достоверных результатов. Затем результаты подвергались статистической обработке с помощью Microsoft Excel. Полученные данные представлены в таблице 1. Соответствующие характеристики эритроцитов в контрольной группе взяты из работы [2].

Таблица 1

Морфометрические характеристики эритроцитов

Параметры	Больные	Контроль	p
Средний объем эритроцита	95,98±6,73	98,97±1,06	>0,05
Толщина эритроцита	2,17±0,16	2,28±0,03	<0,05 *
Сферичность эритроцита	3,82±0,29	3,32±0,05	<0,05 *
Удельный вес микроцитов	15,42±6,71	11,48±0,89	>0,05
Удельный вес нормоцитов	62,06±4,69	74,37±0,49	<0,05 *
Удельный вес макроцитов	22,48±7,03	14,15±0,75	>0,05
Удельный вес мегалоцитов	0,09±0,08	0	>0,05

* – различия достоверны

Установлено, что у больных хроническим гломерулонефритом толщина эритроци-

тов достоверно меньше, а сферичность больше, чем в контрольной группе. При этом в группе больных наблюдается существенное снижение удельного веса нормоцитов по сравнению с показателями здоровых людей при некотором увеличении удельного веса макроцитов и микроцитов и появлении мегалоцитов. Уменьшение доли эритроцитов установлено также и в работе [2] при изучении морфологии эритроцитов у больных хроническим обструктивным бронхитом и больных хроническим обструктивным бронхитом в сочетании с сахарным диабетом.

Следует отметить, что больные хроническим гломерулонефритом дифференцируются на три группы по преобладанию одного из морфологических классов эритроцитов. Первая группа характеризуется значительным увеличением удельного веса микроцитов за счет снижения доли нормоцитов. Во второй группе наблюдается существенный макроцитоз при уменьшении удельного веса нормоцитов. Для третьей группы характерны минимальные изменения морфологии эритроцитов (таблица 2). Во всех группах больных хроническим гломерулонефритом выявлены мегалоциты, которые отсутствуют в контрольной группе.

Следует подчеркнуть различное соотношение полов в анализируемых группах. Так в первой и третьей группах больных хроническим гломерулонефритом мужчин в два раза больше, чем женщин, а во второй это соотношение обратно. Таким образом, можно сделать вывод, что у мужчин хронический гломерулонефрит чаще протекает с макроцитозом, а у женщин со сдвигом в сторону микроцитоза.

Выявленные морфологические особенности эритроцитов у больных хроническим гломерулонефритом диктуют необходимость более детального изучения обуславливающих их причин (генетические факторы, средовые воздействия и др.)

Таблица 2

Морфометрические характеристики эритроцитов среди различных групп больных хроническим гломерулонефритом (в зависимости от преобладания различных классов эритроцитов)

Группы больных	Все го %	Соотношение полов М:Ж	средний объем эритроцита	Толщина эритроцита	Сферичность эритроцита	Удельный вес морфологических классов эритроцитов			
						Микроциты	Нормоциты	Макроциты	Мегалоциты
С преимущественным микроцитозом (1)	31,58	1:2	95,32	2,39	3,01	35,4	57,68	7,05	0,03
С преимущественным макроцитозом (2)	36,84	1:0,4	98,913	2,03	3,97	3,43	55,38	40,99	0,18
С минимальными изменениями морфологии эритроцитов (3)	31,58	1:2	97,20	2,21	3,44	11,18	73,57	15,20	0,03

низации кровообращения у больных ИБС, ССН остается малоизученной.

Целью работы явилось изучение суточной динамики показателей ХМ ЭКГ у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения (ССН) II-III ФК в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) при традиционной терапии антиангинальными препаратами, включая моночинкве.

Задача исследования: выявить достоверные признаки ишемии у больных ИБС, ССН до и после лечения: направленность и величину смещения сегмента ST, продолжительность каждого ишемического эпизода, число и время их возникновения.

Материал и методы. Для решения поставленных задач были обследованы 24 человека с диагнозом ИБС, ССН II-III ФК в сочетании с ГБ, среди которых было 13 мужчин и 11 женщин в возрасте от 44 до 67 лет (средний возраст $57,9 \pm 1,6$ лет). Длительность заболевания колебалась от 1 до 14 лет (в среднем $- 8,2 \pm 1,2$ лет). ССН II ФК была диагностирована у 11, ССН III ФК – у 13 больных. У 10 больных ИБС осложнилась СН I ФК (по классификации NYHA), у 5 – СН II ФК, у 9 пациентов СН не выявлено. Двое больных страдали ГБ I стадии, 10 – ГБ II стадии, 12 – ГБ III стадии. Постинфарктный кардиосклероз диагностирован у 7 пациентов, один страдал сахарным диабетом.

Все больные получали традиционное лечение (ТЛ), включающее нитраты (моночинкве) – 24 человека, β -адреноблокаторы (атенолол) – 17, антагонисты кальция (верапамил) – 7, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (энап) – 15, антиагреганты (аспирин) – 16 человек. Продолжительность лечения в стационаре составила 14 дней.

Исследования и лечение проведены в кардиологических отделениях Белгородской областной клинической больницы и городской больницы №1. *Холтеровское мониторирование ЭКГ* проводили на портативном аппарате «Digitrak-Plus Zymed Holter 1810» (США), «Кардиотехника-4000» (фирма ИНКАРТ, С-Петербург). Запись кардиосигналов при ХМ ЭКГ проводили в модифицированных отведениях Y, V4, V6 и анализировали на компьютерном анализаторе той же фирмы. Определяли среднее, минимальное и максимальное значения ЧСС в течение суток. Выявляли нарушения сердечного ритма: вид аритмии, время возникновения экстрасистол и распределение их в течение суток.

Для эпизодов субэндокардиальной ишемии считалось характерным появление горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST более чем на 100 мкВ (1мм) по отношению к изолинии, или косовосходящей медленной депрессии сегмента ST более чем на 150 мкВ (1,5 мм); для субэпикардиальной ишемии – элевация ST более чем на 1 мм.

Результаты исследований показателей ЭКГ-мониторирования по Холтеру до и после курса терапии были подвергнуты *математическому статистическому анализу*. Различия считали достоверными при уровне значимости $P=0,05$ и менее. Все расчеты проведены на персональном компьютере с использованием программы *Microsoft Excel*.

Результаты: При проведении исследований установлено, что у всех 24 больных были обнаружены различные изменения ишемического типа. Из них у 15 больных (62,5%) отмечалась горизонтальная депрессия сегмента ST ниже изолинии на 1,0-2,5 мм ($1,63 \pm 0,18$ мм); у 9 больных (37,5%) наблюдалось косонисходящее смещение сегмента ST ниже изолинии на 1,0-3,5 мм ($2,03 \pm 0,34$ мм). Следует отметить, что у 11 из 15 пациентов (73,3%) эпизоды ишемии миокарда в виде депрессии сегмента ST сочетались с инверсией зубца T различной амплитуды.

При анализе времени возникновения ишемии миокарда установлено, что большая часть (71%) эпизодов ишемии приходилась на ночные и ранние утренние часы, а меньшая часть (29%) – на дневные часы и на время активной деятельности. Кроме этого, у больных с высокой артериальной гипертензией ишемия миокарда возникала чаще в ночное время суток, что, очевидно, связано с нарастающим по мере увеличения артериальной гипертензии нарушением суточного ритма АД (ростом числа night-peakers).

Традиционное антиангинальное лечение с включением моночинкве привело к достоверному урежению суточных эпизодов ишемии миокарда и нормализации сегмента *ST*. Анализ результатов ЭКГ-мониторирования по Холтеру свидетельствовал, что ТЛ обследуемых лиц приводит к достоверному уменьшению количества эпизодов депрессии сегмента *ST* (КЭД *ST*) с $5,4 \pm 0,7$ до $2,8 \pm 0,5$ ($P=0,006$). Эпизодов элевации сегмента *ST* (КЭЭ *ST*) не было зарегистрировано у данной группы больных ни до, ни после лечения. Также отмечается достоверное снижение суммарной продолжительности эпизодов депрессии (СПЭД) сегмента *ST* за сутки с $16,3 \pm 2,2$ до $4,4 \pm 0,8$ минут ($P<0,001$). Анализируя динамику амплитуды смещения сегмента *ST* под влиянием ТЛ, установлено достоверное уменьшение горизонтальной депрессии *ST* с $1,63 \pm 0,18$ до $0,91 \pm 0,17$ мм ($P=0,007$). Амплитуда косонисходящей депрессии сегмента *ST* уменьшилась с $2,03 \pm 0,34$ до $1,43 \pm 0,29$ мм хотя и недостоверно ($P=0,20$).

Обращает на себя внимание отсутствие благоприятного антиаритмического эффекта при традиционном лечении с включением моночинкве (рис.1). Полученные данные свидетельствуют, что количество вентрикулярных экстрасистол (ВЭ) недостоверно сократилось с $50,4 \pm 3,0$ до $48,2 \pm 2,9$. При этом число суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) недостоверно увеличилось от $68,5 \pm 4,1$ до $85,0 \pm 7,6$.

Что касается динамики ЧСС после проведенного курса лечения, нами установлено достоверное снижение его среднесуточного значения с $76,9 \pm 1,4$ до $73,3 \pm 1,2$ уд/мин ($P=0,05$). Распределение во времени ЧСС в течение суток показано на рис. 2.

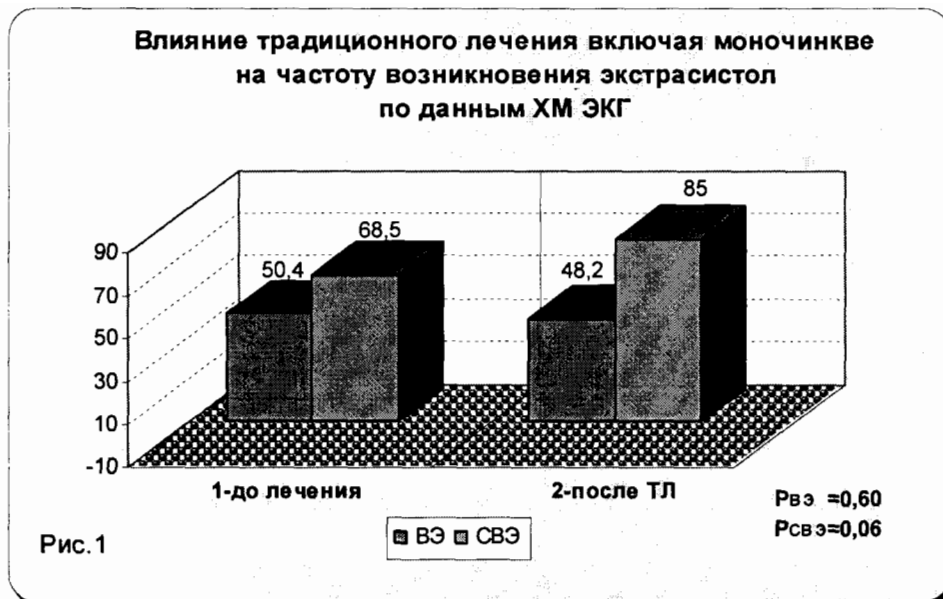
При этом установлено, что максимальное значение ЧСС приходится на 16.00 часов и составляет $86,3 \pm 2,6$ уд/мин и достоверно отличается от значения ЧСС предыдущего времени исследования (12.00 часов) ($P=0,01$). Наблюдается резкий подъем ЧСС в период с 04.00 ч до 08.00 ч с высокой достоверностью $P<0,001$. Наряду с этим, в период с 20.00 ч до 24.00 ч отмечается значительное достоверное снижение ЧСС с $84,9 \pm 2,4$ до $65,9 \pm 1,1$ уд/мин ($P<0,001$).

После ТЛ включая моночинкве такой явной суточной динамики ЧСС не наблюдалось и его среднесуточное значение $73,3 \pm 1,2$ уд/мин было близко ($P>0,05$) к значениям ЧСС в различное время суток. Исключением явились достоверные изменения ЧСС от 08.00 до 12.00 часов ($P=0,05$) и от 24.00 до 04.00 часов ($P=0,04$).

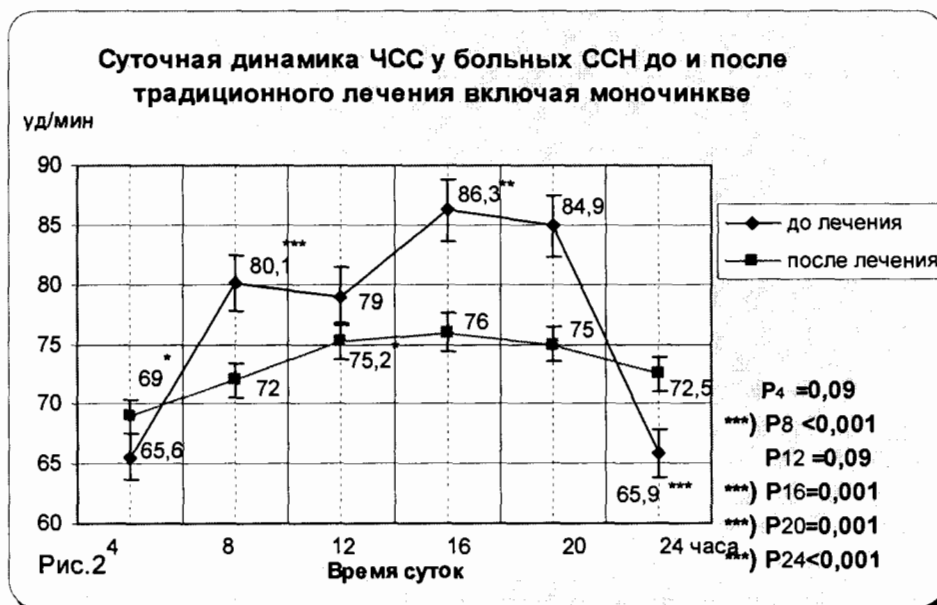
В заключении следует отметить, что традиционная терапия моночинкве на фоне стандартного лечения больных ИБС, ССН II-III ФК в сочетании с ГБ оказывает выраженные антиангинальный и антиишемический эффекты, которые проявлялись в достоверном уменьшении КЭД *ST*, СПЭД *ST* в сутки, амплитуды горизонтальной депрессии сегмента *ST*. Однако отсутствует антиаритмический эффект ТЛ у данной категории больных, поскольку не получено статистически значимого различия количества ВЭ и СВЭ до и после лечения.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Егорова Н.П., Упницкий А.А. Эффективность ретардированной формы изосорбид-5-мононитрата у больных стабильной стенокардией напряжения // *Inter J. Immunorehabilitation.* – 1997. – V.4. – P. 81.
2. Ермолина В.Я., Востокова А.А., Абелевич Д.И., Уварова Е.В., Озерова Ю.Б. Клиническая эффективность и переносимость моночинкве ретард при стабильной стенокардии // *Росс. кардиол. журнал.* – 2002. – №4. – С.78–79.
3. Кулешова Э.В., Перепеч Н.Б. Ишемическая болезнь сердца // Приложение к журналу «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости». – 2002. – №1–2. – С. 5–33.
4. Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации специальной комиссии Европейского Общества кардиологов // *Русский медицинский журнал.* Приложение. – 1998. – №1. – С. 3–28.



На диаграмме: ВЭ и СВЭ – количество желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол до (слева) и после (справа) лечения; Р – уровень значимости различий до и после ТЛ.



На рисунке: верхний график – суточная динамика ЧСС до лечения; нижний – суточная динамика ЧСС после лечения; *) – достоверные различия по сравнению с предыдущим временем исследования [(*) $P \leq 0,05$; **) $P \leq 0,01$; ***) $P \leq 0,001$]; Р – уровни значимости различий (справа – до и после ТЛ в указанное время суток)

5. Моисеев В.С., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. и др. Место мононитратов в терапии ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2000. – №7. – С. 85–96.

6. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 2-е изд. – М.: ИД «Медпрактика – М». – 2003. – 340 с.

7. Марцевич С.Ю. Молсидомин и органические нитраты: выбор терапии при стенокардии // Кардиология. – 1998. – №10. – С. 78–81.

8. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Оценка ближайших и отдаленных результатов качества жизни больных ишемической болезнью сердца при лечении нитровазодилаторами // Росс. кардиол. журнал. – 1999. – №4. – С. 69–72.

9. Попов К.В., Куимов А.Д. Оценка качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне приема изосорбид-5-мононитрата в поликлинических условиях // Кардиология. – 2003. – №7. –

С. 53–54.

10. Пушкин Ю.М., Николаева Е.П., Чурина С.К. и др. Клиническая оценка эффективности препарата ретардной формы изосорбид-5-мононитрата у больных хронической ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1999. – №2. – С. 45–48.

11. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца. – М.: ИД «Медпрактика – М». – 2005. – 224 с.

12. De Bono D.P. Investigation and management of stable angina: revised guidelines, 1998 // Heart. – 1999. – V.81. – P. 546–555.

13. Jansen W. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of one-week monotherapy with IS-5-N s. r. 50 or 100 mg, ISDN s. r. 120 mg or IS-5-N 2 x 20 mg in coronary heart disease patients // Int. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. – 1992. – V.30(11). – P. 504–505.

14. Mitrovic V. Hemodynamic, antiischemic and neurohumoral effects of slowrelease isosorbide-5-mononitrate in patients with coronary artery disease after short- and long-term therapy // Clin. Cardiol. – 1991. – V.14. – P. 209–218.

15. Nakamura Y., Moss A.J., Brown M.W. et al. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies // Am. Heart J. – 1999. – V.138. – P. 577–85.

16. Silber S. Nitrates: why and how should they be used today? Current status of the clinical usefulness of nitroglycerin isosorbide-5-mononitrate // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1990. – V.38 (Suppl. L). – P. 35–51.

17. Zaslavskaya R., Aitmagambetova B. Traditional and chronotherapy with Mono Mack of patients with silent myocardial ischemia on the background of insulin independent diabetes mellitus // Rome, Italy, European Society of Cardiology Working Group on Acute Cardiac Care. –2004. – P. 61.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ВОЗРАСТНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

В.В. Пушкарский, В.А. Нагорный, А.С. Паричук
Областное патологоанатомическое бюро г. Белгород

Большой сосочек двенадцатиперстной кишки (БСДК) по современным представлениям является сложным анатомическим образованием с клапанно-сфинктерной и секреторной функциями, выполняющим интегрирующую и регулирующую роль в системе путей оттока желчи и панкреатического секрета (Аниханова М.Д., 1960; Мясников А.Д., 1971; Агафонов А.А., Нариманов Р.З., 1981; Шалимов С.А., 1975; Едемский А.И., 1987; Должиков А.А., 1997; Жуков Н.А., 2000), что обуславливает его патологические изменения практически при всех основных заболеваниях желчных путей и поджелудочной железы. По данным А.И. Едемского (1987) частота различных поражений БСДК при остром и хроническом панкреатите равна 89,6 %, при желчнокаменной болезни – практически 100%. По данным В.С.Савельева и соавт. (1983) билиарные формы панкреатита встречаются в 48,4 % случаев. Данные В.В.Никулина (1994), основанные на материале 1119 больных, свидетельствуют об этиопатогенетической роли патологии БСДК в 65,3 % случаев острого панкреатита. В ряде последних исследований (Золотухин Т.Ф., 1999) выявлено, что изменения по типу хронического папиллита обнаруживаются у 43% лиц без клинически значимой патологии желчных путей, при этом в 72,6% они сочетаются с гиперпластическими изменениями желез. При постхолецистэктомическом синдроме воспалительно-гиперпластические изменения БСДК обнаруживаются у 84,4% больных.

Одним из слабо изученных вопросов являются возрастные особенности морфологии БСДК, неясно также, в какой степени меняется структура сосочка вследствие сочетания возрастных изменений и патоморфологических изменений, вызванных желчнокаменной болезнью. Для морфологического исследования забирались участки двенадцатиперстной кишки с БСДК от 108 аутопсий выполненных в Белгородском област-

ном патологоанатомическом бюро, которые использовались для приготовления продольных и поперечных гистотопографических срезов. Материал фиксировался в 10% растворе формалина и заливался в парафин по стандартной методике. Окрашивался гематоксилином и эозином, альциановым синим с ШИК-реакцией и докраской ядер гематоксилином, окраску кислым раствором основного фуксина после перйодатного окисления, кислым раствором основного коричневого. Патоморфологическое исследование БСДК при желчнокаменной болезни проведено на основе известных классификаций его воспалительных, гиперпластических и опухолеподобных изменений. Во всех изученных случаях с желчнокаменной болезнью выявлены в различной степени выраженности хронические воспалительные изменения или склеротические изменения стенки сосочка при наличии признаков затухающего воспаления. В зависимости от характера морфологической картины весь материал был разделен на 2 основные объединенные группы с различными формами хронического папиллита: атрофический (атрофически-склеротический) и гиперпластические (аденоматозные, аденомиоматозные). Для изучения возрастных особенностей материал разделен только на 2 группы – второго зрелого возраста, пожилого и старческого, так как имелся только один случай в возрасте до 35 лет, который был включен в группу 36 – 60 лет. В общем числе 108 случаев атрофически-склеротический папиллит на основе стандартных патоморфологических критериев диагностирован в 55 наблюдениях (50,9%). При данной форме папиллита наиболее существенным макроскопическим изменением является атрофия складок-клапанов слизистой оболочки, внутренний рельеф сосочка становится сглаженным. При наличии стеноза устья сосочка за счет склероза его стенки, общий канал подвергается ретенции, приобретает вид мешка, в котором длительное время могут находиться желчные камни, дающие периодические приступы нарушений желчеоттока.

В поверхностном эпителии при атрофической форме папиллита в 4 случаях из 55 (7,3%) выявлены очаги плоскоклеточной метаплазии. При этом в области дистального отдела главного панкреатического протока на фоне склеротических изменений наблюдается гиперплазия мелких протоковых структур, сходных с формирующимися при атрофии ацинозной ткани поджелудочной железы. Атрофии подвергаются железы, что проявляется уменьшением размеров концевых отделов, формированием широких полей склероза между ними, чаще в виде кольцевидных структур, снижением, полным отсутствием секреторной активности или неравномерным распределением ШИК-позитивной и альцианофильной слизи. При этом наблюдается полиморфная структура желез: незаконномерное сочетание секреторных отделов без секрета, с исключительно альцианофильным или ШИК-позитивным секретом, в том числе с признаками избыточного его выделения в просвет желез. В очагах с выраженным вокругжелезистым кольцевидным фиброзом формируются структуры, сходные с фиброаденомами, которые были описаны при характеристике возрастных изменений сосочка. Однако от последних они отличаются наличием диффузной или диффузно-очаговой лимфоидной инфильтрации. Структура данных образований при атрофически-склеротическом папиллите свидетельствует о том, что часть из них в действительности является следствием аденоматозных и/или аденомиоматозных изменений сосочка, которые вследствие длительного воспаления и организации трансформируются в фиброаденоматозные образования, так как атрофически-склеротический папиллит фактически является формой-стадией хронического воспаления БСДК.

Без учета возраста в сходной с железами степени атрофируются и мышечные элементы сфинктеров, которые приобретают разрозненное расположение, разделяются широкими прослойками фиброзной ткани. Воспалительная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами при данной форме папиллита выражена, как правило, только при клинической манифестации желчнокаменной болезни с развитием калькулезного холецистита, холангита или панкреатита. Данная картина характеризует обострение хронического папиллита (активную форму). В случаях сопутствующей ЖКБ воспали-

тельные инфильтраты состоят в основном из лимфоидно-макрофагальных элементов, локализуются чаще в межжелудочковой строме. При полной атрофии железистых и мышечных структур канал БСДК трансформируется в ригидную фиброзную и гиалинизированную трубку, просвет которой широкий и зияющий за счет отсутствия складок-клапанов. Гиперпластические формы папиллита отличаются диффузной или диффузно-очаговой хронической воспалительной инфильтрацией стенки сосочка при наличии гиперплазии его эпителиальных и мышечных структур. Гиперплазия структур сосочка проявляется образованием микропапиллярных и полипозных разрастаний поверхностного эпителия и собственной пластинки, гиперплазией желез с их смещением в толщу сфинктеров и за их пределы, что создает картину аденомиоза, сочетанной гиперплазией желез и мышечных элементов – аденомиоматозом. Гиперплазия желез по распространенности представлена тремя вариантами: очаговой, диффузно-очаговой и диффузной. Во всех случаях те или иные изменения желез в области терминальной части главного панкреатического протока, общего желчного протока и общего канала сосочка сочетаются.

Преобладание гиперплазии желез в стенке панкреатического протока, особенно при коротком общем канале сосочка, наличии межпротоковой перегородки или отдельном впадении протоков приводит к сдавлению его просвета. Данная возможность, вероятно, может быть причиной неэффективности лечения панкреатита с применением папиллосфинктеротомии, так как отдельно от общего желчного впадающий суженный панкреатический проток может остаться вне зоны вмешательства. При значительной гиперплазии складок-клапанов и желез сужаются просветы общего желчного протока и общего канала сосочка. В результате гиперсекреции слизи железы подвергаются дилатации с формированием полостей по типу ретенционных кист из-за несоответствия объема и, вероятно, состава секретируемой слизи и дренажных возможностей узких и коротких протоков. В углублениях слизистой оболочки сосочка по типу крипт при гиперсекреции слизи и наличии в желчи мелких («песочных») конкрементов формируются слепые карманы с конгломератами из слизи и конкрементов. Которые, не исключено, могут быть очагами нуклеации в формировании внутрипротоковых конкрементов. Кроме этого мы наблюдали картины метаплазии желез по типу пилорических, что, как известно, нередко наблюдается в стенке желчного пузыря при холецистолитиазе. Во всех изученных нами случаях данные изменения имели мозаичный характер, в связи с чем выделение аденоматозной или аденомиоматозной форм папиллита возможно только условно по преобладанию того или иного типа гиперплазии структур сосочка. В поверхностном эпителии складок-клапанов увеличивается количество бокаловидных клеток, слизистая оболочка приобретает сходство с дуоденальной.

Таким образом, изменения БСДК при ЖКБ проявляются различными вариантами хронического папиллита, морфологические формы которого связаны в определенной степени с возрастом и обусловленной им инволюционной перестройкой желез, мышечных структур сфинктеров и соединительной ткани сосочка.

Литература

1. Должиков А.А. и др. Клиническая и сравнительная морфология большого сосочка двенадцатиперстной кишки // Белгород 2002.
2. Дехканов Т.Д. Сравнительная морфология и реактивные изменения ампулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки млекопитающих животных и человека.- Автореф. докт. дисс.-М., 1990.-29 с.
3. Должиков А.А. Структура большого сосочка двенадцатиперстной кишки (сравнительно-морфологическое и экспериментальное исследование). – М., 1997. – 41 с.
4. Едемский А.И. Патологическая анатомия заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки (вопросы этиологии, морфо- и патогенеза, классификации).- Автореф. докт. дисс.-М., 1987.-39 с.
5. Едемский А.И. Морфологические особенности строения большого дуоденального соска в норме и при патологии билиопанкреатической области// Архив патол.-1983.-Т.45.-№9.-С.42-48.

СТАТИНЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Н.В. Семернина, Ю.И. Афанасьев

Кафедра внутренних болезней № 1 медицинского факультета БелГУ

О лекарствах, открывающих отверстия сосудов.

На всех лекарствах, должных расширять
Сосуды, есть особая печать,
И действуют они, как нож хирурга,
В сосудах пробки растворяя бурно;
В лекарствах тех в избытке теплота:
Средь них чеснок, лук, желчи кислота.

В качестве эпиграфа приведен отрывок из поэмы о здоровье «Урджуза», написанной более 1000 лет назад знаменитым ученым – медиком Средней Азии Авиценной. Но и сегодня это произведение представляет большой интерес и свидетельствует о глубине и точности наблюдений автора.

За последние 25 лет в области фундаментальных исследований липидов были достигнуты значительные успехи. Мишель Браун и Джозеф Гольдштейн открыли механизм генетических нарушений при наследственной гиперхолестеринемии, за что получили Нобелевскую премию в 1985 году. Суть этого открытия заключается в том, что атерогенные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) имеют специфические рецепторы для своего катаболизма. Дисфункция или недостаток этих рецепторов приводят к развитию наследственных гиперлипидемий [26].

К настоящему времени окончательно определена роль липопротеида (а) в развитии атеросклероза, концентрация которого в крови человека напрямую зависит от тяжести атеросклеротических поражений коронарных, каротидных и периферических артерий [26,31]. В настоящее время липопротеид (а) рассматривается как независимый биохимический маркер атеросклероза.

Одним из самых интересных достижений в области липидологии последних лет стало открытие пероксисомальных пролифератор-активируемых нуклеарных рецепторов альфа, бета и гамма (PPARS), которые играют важную роль в обмене жирных кислот, эфиров холестерина, в регуляции факторов воспаления, стимуляции липопротеиновой липазы и многих других важных метаболических процессах [26].

Заслуживают внимания экспериментальные работы по изучению рецепторов к ЛПВП (скэвенджер рецепторы) и создание новых классов гиполипидемических препаратов.

Первые попытки медикаментозного снижения холестерина были предприняты много лет назад, в 50-60-х годах прошлого столетия, с помощью никотиновой кислоты, клофибрата, растительных стеролов [26]. В 1971 году японские ученые Акиро Эндо и Масао Курода начали интенсивный поиск микробных агентов, способных блокировать биосинтез холестерина. В течении 2 лет было протестировано более 6000 образцов и, наконец, из мха *Pythium ultimum* был получен антибиотик цитрин, способный снижать уровень холестерина *in vitro*. Первый ингибитор ГМК-Ко-А редуктазы был получен из пенициллинового грибка *Penicillium citrinum*. Из этого вещества был получен первый статин-мевастатин, который в 1976 году был использован для лечения первых больных с наследственной гиперхолестеринемией [26]. Первыми ингибиторами ГМК-Ко-А редуктазы были производные грибов («естественные» статины)–ловастатин, симвастатин и правастатин [1,3] . Чуть позднее появились первые сообщения о синтетических статинах (флувастатин, церивастатин и аторвастатин). С конца 80-х годов эти препара-

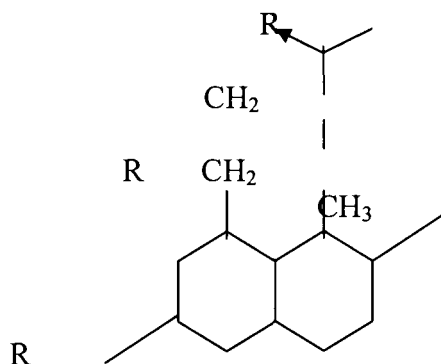
ты интенсивно испытывались в контролируемых клинических исследованиях (4S, CARE, HPS, LIPID, WOSCOP и др.) [10].

Статины – ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы.

Статины – группа гиполипидемических средств, которые являются ингибиторами одного из ключевых ферментов синтеза холестерина – ГМК-КоА-редуктазы.

К препаратам природного происхождения относятся: ловастатин, симвастатин, правастатин, полученные в результате ферментации грибов (рифомицетов). Флювастатин, церивастатин, аторвастатин и розувастатин – близкие по структуре и действию синтетические соединения [1,3].

Все статины имеют общую химическую основу (структуру), отличаясь заместителями в разных частях молекулы [3].



Механизм действия и фармакодинамические эффекты статинов.

Статины обратимо ингибируют активность 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы – фермента, участвующего в биотрансформации ГМГ-КоА в L-мевалоную кислоту. Это приводит к нарушению синтеза холестерина в печени. Подавление синтеза холестерина в печени ведет к увеличению «плотности» рецепторов к ЛПНП, что в свою очередь приводит к удалению частиц ЛПНП из плазмы. Кроме того, может происходить захват ЛППП и ЛПОНП, которые являются предшественниками ЛПНП в процессе синтеза. Статины снижают уровень ХС ЛПНП и ЛПОНП, а также (в меньшей степени) ТГ в плазме крови, слегка повышая концентрацию антиатерогенных ЛПВП [1,2,3,4,8].

Конверсия ГМК-КоА в мевалоную кислоту представляет собой ранний этап биосинтеза холестерина, поэтому под влиянием статинов не происходит накопления в организме токсичных стеролов (изопентинила, сквалена). ГМК-КоА после ингибирования статином ГМК-КоА-редуктазы, легко метаболизируется обратно до ацетил-КоА, который участвует во многих биохимических реакциях, протекающих в организме [4].

Кроме того, статины предотвращают образование промежуточных продуктов биосинтеза холестерина. Эти продукты участвуют в модификации ряда белков, которые являются регуляторами пролиферации, дифференцировки, митогенеза, апоптоза различных клеток. Именно этими механизмами склонны объяснять многочисленные «холестерин-независимые» эффекты статинов [5].

Фармакокинетика.

Статины назначают внутрь (до или после еды) вечером, так как максимальный синтез холестерина в печени происходит ночью. Все препараты хорошо всасываются и активно (70%) захватываются печенью при первом прохождении. Это важно, так как статины (кроме флювастатина) неактивны, они являются пролекарствами, которые в печени превращаются в активные вещества (1-гидроксикислотные производные). Только 5% от введенной дозы препаратов достигает кровотока в виде активной формы, боль-

шая часть – остается в печени [1]. Попавший в системный кровоток активный препарат на 95% связан с белками плазмы крови. В значительно меньшей концентрации, чем в печень, они попадают в почки, легкие, мышцы, сердце, головной мозг и другие органы. Максимальная концентрация препаратов в крови возникает примерно через 1,5 ч. Гипохолестеринемический эффект развивается через 3 дня – 2 нед после начала лечения. Максимальный эффект возникает в среднем через 4 нед. Элиминация осуществляется главным образом печенью. У больных с умеренно выраженными нарушениями функции почек коррекция режима дозирования не требуется [1,4].

Режим дозирования.

Как правило, статины назначают однократно, в вечернее время. Лечение начинают с небольшой дозы препарата (5-10 мг), постепенно повышая ее до той, при которой удастся достичь целевого уровня ХС ЛПНП (у больных ИБС и при ее эквивалентах <2,6 ммоль/л). Средняя терапевтическая доза для большинства статинов составляет 20-40 мг в сутки. К назначению максимальной суточной дозы прибегают в случаях высоких значений ХС, главным образом, у больных с семейной ГХС [3,31].

Побочные эффекты.

Статины хорошо переносятся, однако их прием может сопровождаться побочными реакциями:

1. Гепатотоксичность. В процессе лечения у пациентов необходимо контролировать уровень трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы в крови до и затем каждые 4-6 нед в течение 12 мес. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние пределы нормальных значений, прием статина следует прекратить. В случаях более умеренного повышения ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата. Обычно в течение короткого времени показатели ферментов возвращаются к норме, и лечение можно возобновить либо тем же препаратом в меньшей дозе, либо другим статином [1,4,10].

2. Редко (0,1-0,5%) при приеме статинов наблюдаются миопатия и миалгия, которые проявляются болью и слабостью в мышцах, сопровождаются повышением уровня КФК более чем в 5 раз и требуют отмены препарата. Наиболее опасное осложнение терапии статинами – рабдомиолиз или распад мышечной ткани с возможным повреждением почечных канальцев. Осложнение сопровождается повышением уровня КФК более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При развитии рабдомиолиза прием статинов необходимо немедленно прекратить [4].

3. Диспепсические расстройства (боли в животе, запоры, метеоризм, диарея) как правило, не требуют прекращения терапии.

4. Тромбоцитопения, анемия.

5. Кожная сыпь, фотосенсибилизация [1,4,31].

Лекарственное взаимодействие.

При тяжелых формах гиперхолестеринемий статины целесообразно сочетать с другими гиполипидемическими средствами.

При одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками, макролидами, никотиновой кислотой увеличивается риск поражения мышц – рабдомиолиз [10].

Комбинирование статинов с производными кумарина (дикумарином, неодикумарином и др.) потенцирует действие последних. У таких больных до начала лечения и во время терапии необходимо определять протромбиновое время [4,10].

Одновременное назначение статинов с дигитоксином или дигоксином приводит к повышению уровня сердечных гликозидов в крови [4].

Плейотропные эффекты статинов.

Помимо воздействия на уровень ХС и его значительного снижения, статины обладают так называемыми дополнительными или плейотропными (от греческого pleion – большой, tropos – направление) свойствами.

➤ Влияние статинов на барьерную функцию эндотелия.

В литературе приводятся данные, свидетельствующие о наличии у статинов достаточно выраженного влияния на барьерную функцию эндотелия, препятствующую проникновению через монослой эндотелия ЛПНП.

➤ Влияние статинов на эндотелиальную дисфункцию.

Наиболее важным является способность статинов влиять на нарушенную функцию артериального эндотелия. Эндотелиальную дисфункцию статины корректируют двояко:

- опосредованно через нормализацию липидного спектра крови;
- с помощью прямого воздействия на эндотелий.

Ингибирование ГМГ-КоА редуктазы статинами усиливает экспрессию эндотелиальной NO-синтетазы вне зависимости от гиполипидемической активности препарата [5].

Выявленный феномен может явиться одним из главных объяснений механизма антиишемического действия липидкорректирующей терапии.

Таким образом, статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу венечных и периферических артерий. Это свойство статинов проявляется даже при малых дозах и для этого не требуется продолжительных сроков лечения [5,12,14].

➤ Сосудорасширяющее и антиишемическое действие статинов.

Статины обладают явным антиишемическим влиянием на миокард. Этот эффект напрямую связан с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий. Выражается он в уменьшении приступов стенокардии и признаков ишемии миокарда при физической нагрузке. Антиишемическое действие установлено практически у всех статинов. При этом у больных, принимавших статины, значительно снижается величина депрессии сегмента S-T на ЭКГ, увеличивается время до наступления ишемии при нагрузочной пробе, выявляется значительное снижение периферического сопротивления в периферических артериях [12,14].

Улучшение перфузии миокарда наблюдаемое при лечении статинами, не сопровождается качественными изменениями венечных артерий. Это связано с тем, что в данном случае большее значение имеет функциональный, нежели морфологический компонент состояния венечного кровообращения [5].

➤ Влияние статинов на пролиферацию гладкомышечных клеток.

Гиперхолестеринемия усиливает деление и рост гладкомышечных клеток. Способность статинов подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, а также миоцитов имеет прямое отношение к подавлению склонности стенки артерии к атеросклерозу, поскольку именно пролиферация клеток стенки артерий является начальным этапом заболевания [5].

➤ Противовоспалительные свойства статинов.

В последнее время все больше подтверждений получает гипотеза о важной роли воспаления и иммунных реакций организма в генезе атеросклероза и, особенно, его осложнений и обострений. С учетом этого особую ценность представляют исследования, посвященные влиянию статинов на воспаление [5].

Установлено, что статины обладают противовоспалительным действием как при асептическом, так и при инфекционном характере воспаления. Так, чем выше уровень С-реактивного белка (наиболее важного маркера воспаления) в крови больного, тем выше частота осложнений атеросклероза и смертность от них. Статины, успешно подавляя воспалительный процесс в сосудах (о чем можно судить по нормализации уровня СРБ), значительно и быстро улучшает течение атеросклеротической болезни сердца, головного мозга, периферических артерий. Это особенно ярко видно на примере лечения больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда статинами. В рандомизированных исследованиях больные с указанными заболеваниями, получавшие статины, погибали реже, чем больные, не получавшие их [5,12,14].

зации по поводу обострения заболевания значительно повышает «приверженность» к нему больного.

Статины у больных нестабильной стенокардией.

Благоприятное влияние статинов на течение сердечно-сосудистых заболеваний связано не только с нормализацией уровня липидов крови, но и рядом других более ранних сосудистых эффектов, которые включают в себя улучшение состояния эндотелия и вазомоторной функции, противовоспалительные свойства, подавление пролиферации ГМК и стабилизацию атеросклеротической бляшки [12]. Эти эффекты особенно благоприятны при нестабильной стенокардии.

Снижение уровня ХС ЛПНП при использовании статинов уменьшает дисфункцию эндотелия и улучшает эндотелийзависимую дилатацию коронарных артерий. Механизм этого эффекта связан с увеличением содержания оксида азота в результате повышения активности эндотелиальной NO-синтетазы [5,12,14].

Другим ключевым механизмом действия статинов является ингибирование процессов воспаления, в частности, взаимодействия лейкоцитов с эндотелием [12]. Трансэндотелиальную миграцию циркулирующих лейкоцитов и накопление воспалительных клеток в интиме вызывают клеточные молекулы адгезии (межклеточная молекула адгезии-1 и сосудистая молекула адгезии-1). Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы уменьшают экспрессию этих молекул на поверхности эндотелия и их контрлигандов на мембране лейкоцитов, в результате чего блокируется адгезия моноцитов к эндотелию и их миграция в ткани [12,14]. Кроме того, статины уменьшают количество макрофагов и пенистых клеток в сосудистой стенке [14]. Именно противовоспалительными свойствами статинов объясняют их стабилизирующее влияние на атеросклеротические бляшки.

Таким образом, назначение статинов больным с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q, даже при умеренном повышении уровня ХС ЛПНП и небольшой продолжительности терапии (4мес), позволяет существенно снизить риск повторной острой ишемии миокарда и ряда других сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальный и нефатальный инсульт [12].

Наследственные нарушения липидного обмена.

Семейная гиперхолестеринемия.

Многие формы нарушений липидного обмена носят наследственный характер. Наиболее хорошо изучена семейная ГХС. Это моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, оно не связано с полом и проявляется в любом случае при получении дефектного гена. В основе заболевания лежит мутация гена, кодирующего синтез рецепторов к ЛПНП. Выделяют гомозиготную и гетерозиготную формы заболевания. При первой рецепторы практически полностью не функционируют, и уровень ХС в 4-5 раз превышает норму; при гетерозиготной форме функционирует примерно половина рецепторов, соответственно, концентрация ХС превышает норму в 2 раза. У гомозиготных больных уже в раннем возрасте появляются клинические признаки атеросклероза и ИБС. Многие из них умирают не достигнув 20-30 летнего возраста, если не получают адекватной терапии. У больных с гетерозиготной формой ГХС ИБС развивается в 4-5 декаде жизни [24,31]. Диагноз семейной ГХС выставляют после генетического анализа. Терапия включает в себя назначение статинов, плазмаферез или иммуносорбцию ЛПНП. Прогноз при своевременно начатой и регулярно проводимой терапии в большинстве случаев благоприятный, а развитие атеросклероза существенно задерживается.

Вариантом семейной ГХС считается дефект гена, кодирующего белок апоВ-100. Поскольку белок апоВ-100 становится «неполноценным», частицы ЛПНП плохо связываются соответствующими рецепторами печеночной клетки и накапливаются в крови. В отличие от классической ГХС прогноз при наследственном дефекте апоВ-100 более благоприятный, и заболевание легче поддается терапии статинами [31].

Полигенная гиперхолестеринемия.

Способ наследования и характер мутации генов при данном заболевании не установлены. Этот вид дислипидемии довольно распространен, и, в отличие от семейной ГХС, характеризуется умеренным повышением концентрации ХС. Терапия заключается в назначении диеты и одного из статинов [31].

В 2000 году завершилось многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование, в котором изучалось влияние симвастатина и аторвастатина в возрастающих дозах на уровни ХС ЛПВП у больных наследственной ГХС. Всего в него было включено 826 пациентов (47% женщин). Терапия обоими препаратами привела к значительному снижению уровня ХС ЛПВП (на 43-49% в группе симвастатина и 46-52% в группе аторвастатина). Кроме того, в обеих группах отмечено достоверное снижение уровней ТГ (на 22-26% и 24-32% соответственно). Уровень ХС ЛПВП с 6-й по 12-ю неделю исследования повысился на 9% в группе симвастатина и 7% в группе аторвастатина. Переносимость препаратов в целом была хорошей [24].

Высокая гиполипидемическая эффективность и хорошая переносимость открывают новые перспективы применения статинов для лечения больных с наследственными нарушениями липидного обмена.

Применение статинов в неврологии.

В России ежегодно регистрируют 3-5 случаев цереброваскулярной патологии на 100000 населения (около 300-400 тыс. больных). Более чем у половины пациентов развивается инсульт, в основном ишемический. Одной из основных причин инсульта является артериальная гипертензия, которую диагностируют у 80% больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Адекватная антигипертензивная терапия позволяет снизить риск развития инсульта на 20-50% и, соответственно, является главным методом его профилактики [27]. Однако на сегодняшний день для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний необходимо одновременно воздействовать на различные факторы риска, поэтому перспективным подходом к профилактике инсульта считают гиполипидемическую терапию.

Основанием для назначения статинов могут служить по крайней мере два обстоятельства. Во-первых, цереброваскулярные расстройства обычно свидетельствуют о наличии атеросклероза сосудов головного мозга и ассоциируются с повышенным риском развития других его проявлений, в частности инфаркта миокарда. В связи с этим такие больные нуждаются во вторичной профилактике статинами. Во-вторых, имеются данные о том, что статины снижают риск развития не только коронарных осложнений, но и инсульта [27,34,35].

В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором была доказана эффективность статинов, под их влиянием отмечалось и достоверное снижение суммарной частоты фатальных и нефатальных инсультов [35]. При этом в группе больных, получавших симвастатин, произошло 70 инсультов, а в группе плацебо – 98. Частота неэмболических ишемических инсультов и транзиторных нарушений мозгового кровообращения снижалась на 51 и 35% соответственно [34]. Главным результатом исследования стало высокодостоверное снижение общей (на 30%) и сердечно-сосудистой (на 42%) смертности [34,35].

Эффективность статинов доказана и в исследовании CARE (Cholesterol and Recurrent Events), в котором больных рандомизировали в группы правастатина и плацебо. Под влиянием правастатина было отмечено снижение коронарной смертности и частоты нефатального инфаркта миокарда на 24%. Риск развития инсульта снизился на 31% [34].

Важным шагом на пути изучения роли статинов в профилактике цереброваскулярных эпизодов стало исследование HPS (Health Protection Study). Целью данного исследования было изучение вопросов длительного применения симвастатина в отношении

сердечно-сосудистой и некардиологической смертности больных. В исследование включали пациентов, имеющих высокий риск смерти от ИБС [34,35]. Длительное применение симвастатина в дозе 40 мг/сут привело к снижению риска ишемического инсульта на 28% по сравнению с плацебо, причем этот эффект не зависел от возраста и пола больных, исходных АД и уровня холестерина ЛПНП и проявляется уже на втором году после начала лечения[27]. В целом в группе плацебо за период наблюдения инсульты были отмечены у 8,2% больных, тогда как в группе симвастатина у 5,8%. Отсутствие повышения риска геморрагического инсульта при лечении симвастатином подтверждало безопасность терапии [34].

Таким образом, наличие признаков церебрального атеросклероза служит показанием к назначению одного из статинов.

Применение статинов в ревматологии.

Сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда и инсульт) относятся к числу частых причин преждевременной смерти больных системной красной волчанкой (СКВ) и развиваются по данным разных авторов у 4-76% пациентов[19]. Причины и механизмы сосудистых осложнений при СКВ многообразны, но наиболее часто обусловлены атеросклеротическим поражением сосудов и тромботическими осложнениями. По данным проспективных исследований, примерно у 10% больных с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза, стенокардия, инфаркт миокарда, поражение мозговых или периферических артерий, а при аутопсии атеросклероз выявляют более чем у половины пациентов [18,19].

По данным Е.Л. Насонова, при ревматоидном артрите (РА) отмечено 2-х кратное увеличение смертности от ИМ и инсульта. Тенденция к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф прослеживается уже в дебюте РА. Предполагается, что ускоренное развитие атеросклероза фактически является своеобразным внесуставным проявлением РА.

Причины ускоренного развития атеросклероза при РА и СКВ нашли определенные патогенетические обоснования. Например, при РА и атеросклерозе наблюдается определенное сходство иммунорегуляторных нарушений. При СКВ увеличение риска атеротромбоза обусловлено синтезом антифосфолипидных антител [19].

Хотя у пациентов с СКВ и РА нередко выявляются классические факторы риска атеросклероза, его развитие определяется в первую очередь патогенетическими механизмами этих заболеваний. Эти данные свидетельствуют о том, что профилактика и лечение кардиоваскулярных осложнений при ревматических заболеваниях является не менее важной проблемой современной ревматологии, чем разработка специфических методов терапии самих болезней.

Применение статинов при РА обусловлено их способностью ингибировать экспрессию антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) на макрофагах, эндотелиальных клетках и ГМК сосудистой стенки, стимулированных интерфероном. Кроме того, статины подавляют синтез важных провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8[18]. Так, применение симвастатина (10мг/день в течение 12 недель) при РА сопровождалось уменьшением числа болезненных суставов, улучшением общего состояния, снижением концентрации С-реактивного белка, СОЭ и титров ревматоидного фактора [18].

Одним из клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (АФС) является развитие венозных и артериальных тромбозов. Это связано с гиперпродукцией антифосфолипидных антител (аФЛ). аФЛ перекрестно реагируют с эндотелиальными клетками, нарушая синтез эйкозаноидов и ряда медиаторов, принимающих участие в регуляции сосудистого тонуса. В целом по характеру действия на сосудистый эндотелий аФЛ как бы имитируют активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,ФНО), обладающих выраженной прокоагулянтной активностью. Один из механизмов тромбоза при АФС связан с тканевым фактором (ТФ), выполняющим роль рецептора и активатора

факторов свертывания на мембране клеток. аФЛ индуцируют экспрессию ТФ в культуре эндотелиальных клеток, а также усиливают синтез его лейкоцитами [19].

Исходя из этого, назначение статинов при АФС является патогенетически обоснованным и обусловлено их холестериннезависимыми (плейотропными) эффектами, рассмотренными ранее.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что статины могут быть весьма эффективными лекарственными средствами не только при атеросклерозе, но и при АФС, РА и СКВ. Это диктует необходимость проведения исследований их клинической эффективности в ревматологии.

Применение статинов у больных сахарным диабетом 2 типа.

Сердечно-сосудистая патология, особенно ИБС, является основной причиной заболеваемости и смертности больных СД 2 типа.

Для СД 2 типа характерны гипертриглицеридемия, уменьшение уровня ХС ЛПВП и гиперпродукция малых плотных ЛПНП, что наблюдается уже при нарушенной толерантности к углеводам или впервые выявленном СД 2 типа [13].

Основной задачей в лечении дислипидемий у больных СД 2 типа, является уменьшение уровня ХС ЛПНП. У больных СД 2 типа в связи с высоким риском возникновения ИБС требуется столь же агрессивное снижение содержания ХС ЛПНП, как у пациентов с ИБС. Подобный подход оправдан как у мужчин, так и у женщин, в связи с отсутствием «защищенности» последних от возникновения ИБС при СД 2 типа. Основной целью лечения является достижение уровня ХС ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л. При повышенном уровне ХС ЛПНП показана лечебная диета. Назначение гиполипидемической медикаментозной терапии целесообразно, если, несмотря на соблюдение диеты, уровень ХС ЛПНП у больных СД 2 типа и атеросклеротическим поражением периферических или коронарных артерий превышает $2,6$ ммоль/л, а у больных СД 2 типа без проявлений сердечно-сосудистой патологии составляет $3,4$ ммоль/л или более [13,31].

Не менее важна коррекция уровня ХС ЛПВП и ТГ. Оптимальным является достижение уровня ХС ЛПВП $> 1,15$ ммоль/л, ТГ $< 2,3$ ммоль/л. Снижение массы тела, прекращение курения и повышение физической активности способствуют росту содержания ХС ЛПВП [13].

Статины существенно снижают риск смерти и инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом. Этот факт обнаружен при анализе данных исследований 4S, HPS [13]. Статины существенно повышают чувствительность тканей к инсулину, нарушение которой лежит в основе развития диабета 2 типа. Ингибируя синтез белков семейства Rho, статины угнетают и Rho-киназу, которая участвует в инактивации рецепторов к инсулину. Снижая уровень цитокинов, статины подобно инсулину, активируют перемещение глюкозы через мембрану [35].

Таким образом, для коррекции диабетической дислипидемии в качестве препаратов первого выбора необходимо использовать статины.

Использование статинов при лечении больных с посттрансплантационной гиперлипидемией.

Развитие и прогрессирование атеросклероза остается одной из главных причин инвалидизации и смертности больных, перенесших трансплантацию почек. Несмотря на достижения последних лет в области трансплантологии, 10-летняя выживаемость пациентов с пересаженной почкой составляет не более 60%. Смертность от атеросклероза у этих больных выше смертности от терминальной почечной недостаточности [22].

Главной причиной развития атеросклероза является посттрансплантационная гиперлипидемия. Патогенез ее довольно сложен и связан как с протеинурией и компенсаторным синтезом апобелка В 100, так и гиперлипидемическим действием цитостатиков [22]. Препаратом выбора у пациентов этой группы является флювастатин. Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость этого препарата. Уровень общего холестерина у боль-

ных, получавших флювастатин в дозе 20-80 мг/сут в течении 1-3 мес, снижался на 27%, триглицеридов- на 31% и ХС ЛПНП – на 38%. В качестве базовой терапии эти больные принимали циклоспорин А или комбинацию циклоспорина А с преднизолоном и азатиоприном [22,25].

Флювастатин отличают хорошая переносимость и безопасность, высокая гиполипидемическая эффективность, многочисленные благоприятные плеiotропные эффекты в сочетании с возможностью безопасного применения у больных с пересаженными органами.

Заключение

В последние годы в лечении гиперлипидемий достигнут большой прогресс. Совершен ряд фундаментальных открытий, позволивших разработать принципиально новые фармакологические подходы в лечении гиперлипидемий и атеросклероза. Завершенные контролируемые исследования с использованием статинов впервые показали возможность снижения не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности [26]. Появились новые перспективные препараты принципиально нового поколения – замедленного высвобождения (Лескол ЭЛ) и новые классы препаратов, влияющих на разные звенья липидного обмена (ингибиторы абсорбции холестерина, микросомального переносящего белка и ингибиторы белка, переносящего эфиры холестерина) [22,25,26].

К сожалению, в России в настоящее время ситуация складывается не лучшим образом: в некоторых клиниках липидный профиль не определяется, а там где это делается, врачи нередко не назначают адекватную терапию [31]. Одной из главных причин сложившейся ситуации является очень высокая стоимость оригинальных статинов, что заставляет пациентов отказываться от приема этих препаратов даже при наличии показаний. Так, например, больным, перенесшим ОКС, рекомендуется принимать аторвастатин в суточной дозе 80 мг (агрессивное снижение ЛПНП). При этом лечение становится настолько дорогим, что даже в развитых странах такой подход не используется повсеместно. Месячное лечение аторвастатином (самый популярный в США статин) в дозе 80 мг обойдется почти в 400 долл. США. В нашей стране лечение аторвастатином обойдется больному в 400-500 долл. ежемесячно [32]. Поэтому в реальной клинической практике такие дозы аторвастатина практически не используются [32,36].

Решение проблемы может быть найдено в использовании генерических препаратов. Создание оригинальных лекарственных препаратов проходит несколько этапов: от создания химической молекулы через серию доклинических испытаний на животных к клиническим испытаниям, в которых принимают участие тысячи пациентов. Все это обуславливает как высокую эффективность и безопасность оригинальных препаратов, так и их высокую стоимость [20].

Регистрация генерика происходит после успешного прохождения им пробы на биоэквивалентность с оригинальным препаратом и регистрации в соответствии с требованиями, предъявляемыми Фармкомитетом [31].

Естественно, производство и внедрение непатентованных препаратов не требует столь высоких затрат, что сказывается на их цене. Таким образом, применение генериков, с одной стороны, снижают затраты на лечение и повышает уровень фармакотерапии, т.е. дает возможность эффективно лечить всех нуждающихся. Однако здесь возникает ряд проблем. Дело в том, что поведение проб на биоэквивалентность не гарантирует полной идентичности генерического и оригинального препарата. Терапевтический эффект зарегистрированных в России генериков не был оценен с помощью больших клинических исследований, проведение которых является важным шагом в подтверждении эффективности и безопасности их приема [20,37].

Существует и другая проблема: при монотерапии статинами у большого числа больных не удается достичь целевых уровней ХС ЛПНП. Выходом из этой ситуации может быть либо увеличение суточных доз препаратов, либо использование других путей дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП [33]. Каждое удвоение дозы статина

приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП всего на 6% [33], при этом стоимость лечения значительно повышается.

Альтернативой увеличению доз статинов может быть воздействие на экзогенный компонент метаболизма ХС. Для этого в настоящее время ряд авторов рекомендует использовать препарат из класса ингибиторов абсорбции ХС (эзетимиб) [33,35,36]. Препарат был зарегистрирован в России в 2004 году и скоро станет доступным для практического применения [33].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении гиперлипидемий, поиск экономичных и безопасных способов снижения уровня холестерина по-прежнему остается актуальным.

Литература

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. –М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 528 с.
2. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: В 2т. Т. 2.-М.: Медицина, 1993.-669 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т.1. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. – 540 с.
4. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология.- Санкт-Петербург, – Фолиант, 2000. – 527 с.
5. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов// Рус. Мед. Журнал.-2001.-№ 9 (13-14).-С.578-582.
6. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца// Кардиология.-2004.-№8.-С.96-104.
7. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. и др. О вероятном механизме гиперхолестеринемии и клинико-прогностическом эффекте гиполипидемической терапии у больных ИБС// Российский кардиологический журнал.- 2004.-№ 6.-С.85-91.
8. Ваулин Н.А. Антиатеросклеротические эффекты статинов: обзор клинических исследований// Фарматека.- 2004.-№ 6(84).-С.56-61.
9. Гуревич М.А. Лечение статинами – базисная терапия коронарной болезни сердца// Клиническая медицина.- 2003.-№ 12.-С.60-62.
10. Дейвид Дж. Майрон, Сергио Фазио. Современные перспективы применения статинов. Международный Медицинский Журнал. 2000, 6. www. medi. ru.
11. Карпов Ю.А., Буза В.В. Статины у больных после коронарного шунтирования: необходимость раннего применения// Кардиология.- 2005.-№1.-С.94-97.
12. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К., Шек А.Б. и др. Ранние эффекты статинов у больных нестабильной стенокардией// Клиническая фармакология и терапия.- 2002.-№ 11(4).-С.41-43.
13. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Лечение дислипидемий у больных сахарным диабетом 2 типа// Клиническая фармакология и терапия.- 2002.-№ 11(3).-С.25-31.
14. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Липопротеины низкой плотности и воспаление как факторы риска ИБС. Плейотропные эффекты статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений// Клиническая фармакология и терапия.- 2003.- № 12 (3).-С.36-39.
15. Кухарчук В.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность, безопасность и переносимость препарата Медостатин у больных с первичными гиперлипидемиями// Рус. Мед. Журнал.-2003.- том 11, № 5.-С.254-258.
16. Либов И.А., Громова И.И. Рациональное использование статинов в практической кардиологии// Лечащий Врач.- 2002.- №3.-С.26-29.
17. Лякишев А.А. Клинические эффекты Флювастатина при атеросклерозе. www. novartis. com.
18. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии // Рус. Мед. Журнал.- 2003.- №23.
19. Насонов Е.Л. Патогенетическое и клиническое обоснование применения статинов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме// Клиническая фармакология и терапия.- 2004.-№ 13 (1).-С.82-88.
20. Ольбинская Л.И., Данилогорская Ю.А. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты лечения дислипидемий оригинальными и генерическими статинами// Терапевтический архив.- 2003.- том 75, № 12.-С.47-50.
21. Савельев В.С., Петухов В.А. и др. ФИШант-С- новое направление в лечении нарушений липидного метаболизма// Рус. Мед. Журнал.- 2004.- том 12, № 5.-С.234-237.
22. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Флювастатин (Лескол) в современной клинической практике// Клиническая фармакология и терапия.- 2001.-№ 10 (4).-С.1-9.
23. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Симвастатин 20 мг и ловастатин 40 мг у больных ИБС и первичной гиперхолестеринемией: исследование эквивалентности доз// Клиническая фармакология и терапия.- 2001.-№ 10 (4).-С.57-61.

24. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю., Кухарчук В.В. симвастатин и аторвастатин в дозах 80 мг/сут при лечении больных семейной гиперхолестеринемией// Клиническая фармакология и терапия.- 2002.-№ 11 (3).-С.51-54.
25. Сусеков А.В., Моисеев С.В. Эффективен ли флувастатин замедленного высвобождения во вторичной профилактике ИБС?// Клиническая фармакология и терапия.- 2003.-№ 12 (3).-С.26-30.
26. Сусеков А.В. Гиперлипидемия – современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции// Рус. Мед. Журнал.- 2003.- том 11, № 5.-С.267-270.
27. Суслина З.А., Моисеев С.В. Статины и инсульт// Клиническая фармакология и терапия.- 2004.-№13 (3).-С.19-24.
28. Шухов В.С., Лазебник Л.Б. и др. Лекарственная профилактика и терапия гиперлипидемий// Медицинская помощь.- 2001.-№ 5.-С.22-28.
29. Статины и артериальная гипертензия// Клиническая фармакология и терапия.- 2003.-№ 12 (3).- С.8-11.
30. Международные рекомендации. Диагностика, оценка и лечение гиперхолестеринемии у взрослых // Клиническая фармакология и терапия.-2002.-№ 11 (3).-С.19-24.
31. Российские рекомендации. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза// Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение).- 2004.- 36 с.
32. Затейщиков Д.А. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом// Фарматека.- 2004.-№ 14 (91).-С.12-18.
33. Сусеков А.В. Место эзетимиба в лечении дислипидемий и атеросклероза// Фарматека.- 2004.- № 14 (91).-С.20-25.
34. Затейщиков Д.А. Симвастатин как средство профилактики инсультов// Фарматека.- 2004.-№ 14 (91).-С.40-45.
35. Затейщиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровень холестерина?// Фарматека.- 2003.-№ 6 (69).-С.39-44.
36. Затейщиков Д.А., Талызин П.А. Интенсивная гиполипидемическая терапия: современные возможности комбинирования гиполипидемических препаратов// Фарматека.- 2004.-№ 19/20 (96).- С.25-32.
37. Савенков М.П. Применение статинов: совместный выбор врачом и пациентом// Фарматека.- 2004.-№ 19/20 (96).-С.72-74.
38. Затейщиков Д.А. Аторвастатин против правастатина// Фарматека.- 2004.-№ 8 (86).-С.8-12.
39. Журавлева М.В., Алеева Г.Н. Кардиостатин в первичной и вторичной профилактике атеросклеротических заболеваний// Фарматека.- 2004.-№ 6 (84).-С.27-33.
40. Чазова Т.Е., Кахтуря Ю.Б. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика// Медицинская помощь.- 2001.-№ 5.-С.28-32.

УДК 614.1:31

ДИНАМИКА ВНЕБРАЧНОЙ РОЖДАЕМОСТИ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИЯХ НАСЕЛЕНИЯ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

В.С. Орлова, Ю.В. Колесников

Кафедра акушерства, гинекологии и педиатрии медицинского факультета БелГУ

Изменившиеся экономические и политические условия жизни в России в последние десятилетия отразились неблагоприятными тенденциями в семейно-брачных отношениях. Сложилась негативная демографическая ситуация с критическим снижением уровня рождаемости и удельного веса браков. Захлестнувшая страну сексуальная революция расшатала устой традиционного института семьи, которая расценивается специалистами как микросоциальная среда, где наследуются и формируются не только физическое здоровье, но и традиции предшествовавших поколений. Четко обозначенной особенностью современной демографической ситуации является увеличение внебрачных родов. Удельный вес их стремительно увеличивается, и в 2002 году они в России составили 28,8%, то есть каждый 3-4-ый младенец в стране родился вне брака (рис. 1).

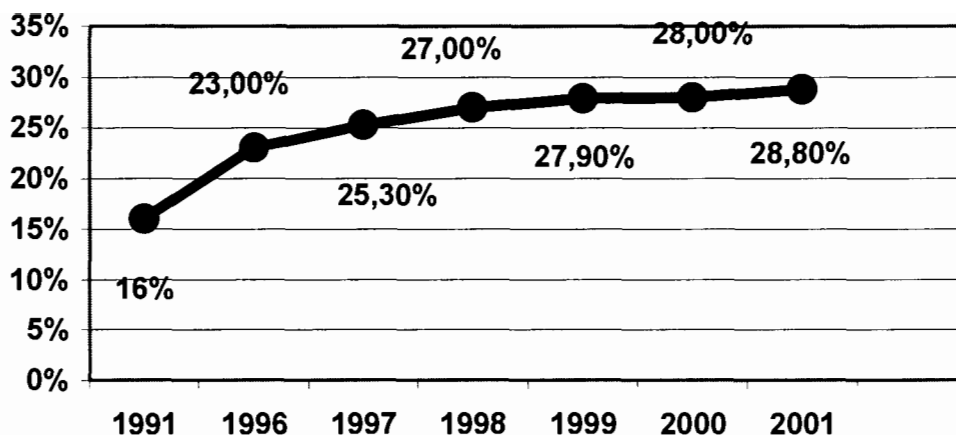


Рис. 1 Динамика уровня внебрачной рождаемости в Российской Федерации

Наряду с общими тенденциями в стране, демографическая ситуация имеет региональные особенности, что проявляется различием статистических показателей. Очевидные региональные различия, определяющие специфику территории, требуют разного подхода и расстановки акцентов в решении одной и той же проблемы. Поэтому изучение распространенности внебрачной рождаемости, как социального явления, на территории Белгородского региона, где ранее подобные исследования не проводились, имеет важное научное и практическое значение. Для решения поставленной задачи нами использованы архивные данные Управления статистики области за период 1990-2002 гг. Были выкопированы и проанализированы показатели рождаемости в Белгородской области, определен удельный вес внебрачных рождений на ее территории. При разработке статистических данных во внимание принимали различные аспекты внебрачной рождаемости: ее распространенность в городской и сельской местности, взаимосвязь с возрастом матери, порядковым номером внебрачного рождения.

В соответствии с понятиями современной статистики, в исследовании изучались три категории рождений, в зависимости от документов, предъявляемых при регистрации новорожденного в органах ЗАГС. Рождение в зарегистрированном браке при наличии соответствующей отметки в паспорте матери; рождение, зарегистрированное по совместному заявлению родителей, состоящих в гражданском браке, когда ребенок, по сути, имеет обоих родителей; рождение, зарегистрированное только по заявлению матери, которая является матерью-одиночкой. К внебрачным рождениям относятся две последние категории.

На рис.2 представлены кривые, отражающие динамику абсолютного числа живорождений за изучаемый период в Белгородской области, которая также не избежала снижения рождаемости. Число родившихся младенцев на территории области в целом уменьшилось на 4998 (27,7%), т.е. не родился каждый четвертый. На территории городских поселений число живорождений уменьшилось на 26,5%, в областном центре (г. Белгород) – на 28,0%, и еще в большей степени отрицательная динамика зарегистрирована в сельской местности – на 29,8%.

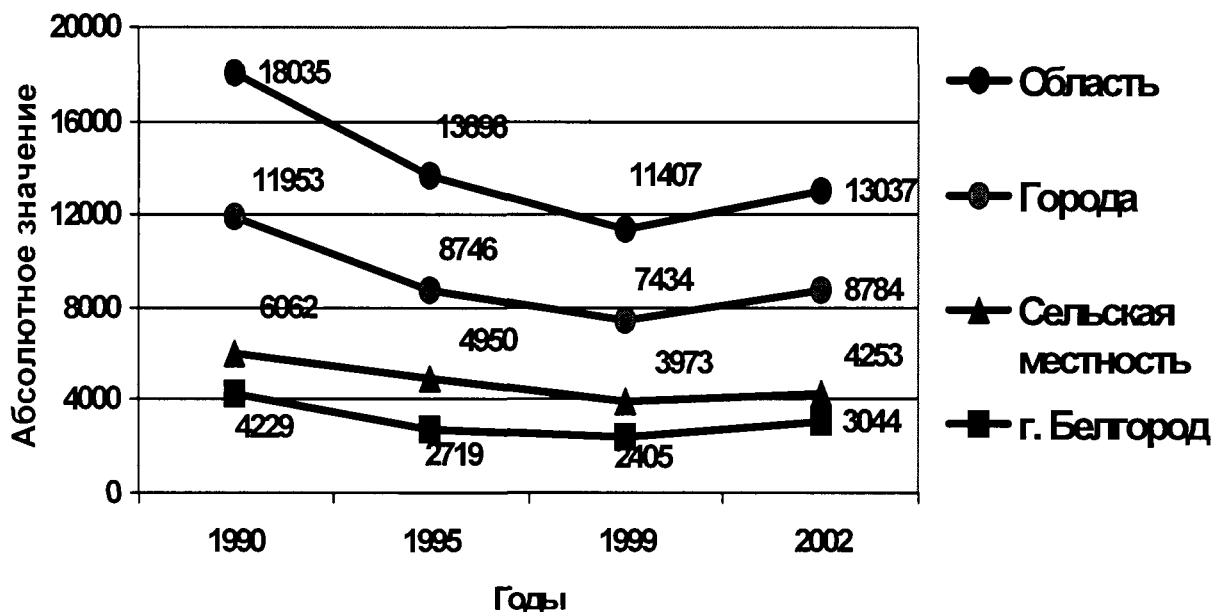


Рис.2 Динамика абсолютного числа живорождений в Белгородской области в разрезе отдельных территорий

Снижение рождаемости в специальной литературе объясняется постарением возраста матерей и уменьшением кратности родов. Мы проанализировали состояние этого вопроса по Белгородской области. В 1990 году в области 65,4% новорожденных появились от матерей, находившихся в наиболее благоприятном для деторождения возрасте (20-29 лет), 16,0% матерей относились к категориям юных (15-19 лет) и 18,6% были в возрасте 30 лет и старше (табл.1). Спустя 12 лет ситуация изменилась незначительно. Однако, учитывая, что данные таблицы представляют статистику больших чисел, даже небольшие изменения являются отражением реальной действительности. В 1992 году удельный вес молодых матерей 20-29 лет увеличился на 4,0%, составив 69,4%, что с медицинских позиций заслуживает положительной оценки. Рост доли матерей этого возраста произошел за счет снижения удельного веса юных (до 13,9%) и родильниц старшего возраста (до 17,0%). В городских поселениях указанные тенденции носили более выраженный характер и, особенно в г. Белгороде, где удельный вес юных матерей снизился до 9,2% вопреки появившемуся феномену «юное материнство». В сельской местности, напротив, 8% до 17,1%). Следовательно, в области каждые 4 из 5 матерей родоразрешаются в молодом репродуктивном и потому наиболее оптимальном возрасте (20-34 года) и одна женщина – в юном либо в старшем репродуктивном возрасте (35 лет и старше).

Рассматривая динамику родившихся по порядковому номеру родов, установлена единая закономерность для всех территорий области (табл.2). За последние 12 лет на фоне снижения общего числа родов, уменьшилась кратность вторых рождений одной женщиной примерно в 2 раза, третьих, четвертых и пятых – в 2,4-2,6 раза. Абсолютное число первых родов также снизилось, но в меньшей степени, поэтому их удельный вес по отношению ко всем родам на территории области вырос с 51,0% до 66,5%. В городских поселениях удельный вес первенцев достиг 69,6%, в областном центре – 71,3%. Повторные роды в 1990 году имела каждая третья родильница (37,2%), в 2002 году – только каждая четвертая (26,7%); трое родов и более – 11,8% и 6,8% соответственно. Следовательно, детность белгородских семей уменьшается. Преобладает однодетная семья, значительно реже – двухдетная и в качестве исключения в семье рождается трое детей и более.

На этом фоне представляет интерес динамическое движение рождений вне брака.

На рис. 3 кривые отражают рост абсолютного числа родов вне брака в разрезе отдельных территорий области. В 2002 году общее число их составило 2682 по сравнению с 1909 в 1990 году. Увеличение абсолютного числа внебрачных рождений по области произошло на 40,0%, в сельской местности – на 36,3%, в городских поселениях – на 43,2%. Но еще стремительнее вырос удельный вес внебрачных рождений по отношению ко всем родившимся, что придало им большую значимость в воспроизводстве населения. Обращает на себя внимание более высокая доля внебрачных рождений среди жительниц сельской местности по сравнению с горожанками.

Ранее оговаривалось, что внебрачная рождаемость включает два понятия: мать-одиночка и гражданский брак. В гражданском браке женщина и ее ребенок ощущают себя комфортно в социальном и экономическом отношениях по сравнению с положением матери-одиночки. Поэтому важно проследить за соотношением этих категорий внебрачных рождений. По абсолютному значению практически во всех территориях области преобладали рождения у матерей-одиночек. Темп прироста родов у них на всех территориях был относительно равномерным и колебался в пределах от 58,0% в сельской местности до 65,8% в г. Белгороде, составив в целом по области 59,5%. Что же касается темпов прироста рождений в гражданском браке, они резко колебались по отдельным территориям. Так, в городских поселениях число их увеличилось на 70,0%, в г. Белгороде – в 2,5 раза, а в сельской местности лишь на 8,5%, составив по области 38,8%. Следовательно, в городских поселениях быстрее распространяются гражданские браки. Имеют место случаи, когда родители умышленно не оформляют официальный брак, опасаясь потерять право на социальные льготы.

Возраст беременной женщины имеет большое значение для исхода родов и выбора тактики родоразрешения. Юный возраст до 18-19 лет относится к факторам риска возникновения осложнений во время беременности и в родах в силу физиологической незрелости организма. Всемирная организация здравоохранения рассматривает его как фактор риска материнской смертности. Аналогичным фактором риска является старший репродуктивный возраст старше 35-40 лет и особенно у первородящих. Опасность вынашивания плода и родоразрешения у женщин данной категории связано с появлением в этом возрасте экстрагенитальной патологии, на фоне которой чаще развиваются акушерские осложнения. Наиболее благоприятным возрастом для родов принято считать возраст 20-34 лет, а для рожаящих в первый раз – 20-25 лет.

Таблица 1

Распределение ролившихся в Белгородской области в зависимости от возраста матерей

Территория	Годы	Показа- тель	Возраст матери (полных лет)							40 и старше
			15-17	18-19	20-24	25-29	30-34	35-39		
Область	1990 г. n = 18035	Абс.	583	2304	6975	4815	2420	795	143	
		%	3,2	12,8	38,7	26,7	13,4	4,4	0,8	
	2002 г. n = 13037	Абс.	392	1425	5495	3556	1526	583	106	
		%	3,0	10,9	42,1	27,3	11,7	4,5	0,8	
	Городские поселения	1990 г. n = 11953	Абс.	327	1433	4482	3315	1766	540	90
			%	2,7	12,0	37,5	27,7	14,8	4,5	0,8
2002 г. n = 8784		Абс.	209	867	3775	2487	1017	358	67	
		%	2,3	9,9	43,0	28,3	11,6	4,1	0,8	
г. Белгород	1990 г. n = 4229	Абс.	89	457	1615	1201	658	178	31	
		%	2,1	10,8	38,2	28,4	15,6	4,2	0,7	
	2002 г. n = 3044	Абс.	49	231	1290	914	404	128	27	
		%	1,6	7,6	42,4	30,0	13,4	4,2	0,9	
Сельская местность	1990 г. n = 6082	Абс.	256	871	2493	1500	654	255	53	
		%	4,2	14,3	41,1	24,6	10,7	4,2	0,9	
	2002 г. n = 4253	Абс.	183	558	1720	1069	509	175	31	
		%	4,3	13,1	40,4	25,1	12,1	4,2	0,8	

Распределение родившихся в Белгородской области по паритету

Территория	Годы	Показа- тель	Порядковый номер родов				
			I	II	III	IV	V и >
Область	1990 г. n = 18035	Абс.	9190	6713	1493	349	290
		%	51,0	37,2	8,3	1,9	1,6
	2002 г. n = 13037	Абс.	8673	3471	631	143	119
		%	66,5	26,7	4,8	1,1	0,9
Городские поселения	1990 г. n = 11953	Абс.	6486	4484	758	131	94
		%	54,3	37,5	6,3	1,1	0,8
	2002 г. n = 8784	Абс.	6110	2244	329	57	44
		%	69,6	25,5	3,8	0,6	0,5
г. Белгород	1990 г. n = 4229	Абс.	2518	1470	183	35	23
		%	59,5	34,8	4,3	0,8	0,5
	2002 г. n = 3044	Абс.	2170	748	97	16	13
		%	71,3	24,6	3,2	0,5	0,4
Сельская местность	1990 г. n = 6082	Абс.	2704	2229	735	218	196
		%	44,5	36,6	12,1	3,6	3,2
	2002 г. n = 4253	Абс.	2563	1227	302	86	75
		%	60,3	28,9	7,1	2,0	1,8

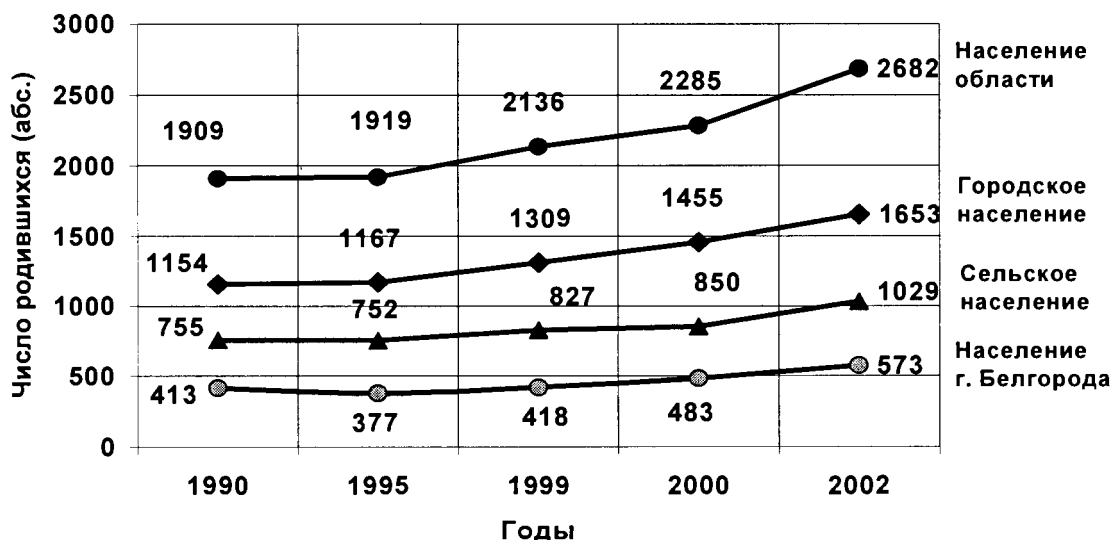


Рис.3 Динамика абсолютного числа детей, родившихся вне брака в Белгородской области

Сравнение возрастного состава матерей показало, что в 1990 году самый низкий удельный вес очень юных матерей 15-17 лет – 2,7% был в группе замужних. Среди матерей, состоящих в гражданском браке, юные рожали в 3,7 раза чаще (10,0%), среди матерей-одиночек – в 2,4 раза (6,6%). Из таблицы 3 следует, что молодой и уже зрелый контингент матерей 20-34 лет преобладал среди замужних женщин. Они в совокупности составляли 80,0%. Во II группе матерей на аналогичный возраст приходилось лишь 67,8%, в III – 69,3%.

В возрастной группе 30-34 лет меньше всего из числа родивших было замужних матерей – 12,8%, состоящих в гражданском браке – 23,6% (в 2 раза больше) и матерей – одиночек – 15,0%. Аналогичные тенденции прослеживались в самой старшей возрастной группе после 35 лет. Замужние матери составляли – 4,2%, состоящие в гражданском браке – 15,0% (в 3,6 раза больше) и матери-одиночки – 11,5% (больше в 2,7 раза). Следовательно, замужние женщины реализуют свою репродуктивную функцию в наиболее благоприятном для исхода родов возрасте. Женщины, не состоящие в браке, значительно чаще рожают в «возрасте риска», причем в юном возрасте беременность, как правило, у них наступает случайно и мать психологически не готова к рождению младенца. В старшей возрастной группе, напротив, женщина осознанно идет на рождение ребенка, даже при отсутствии надежды на создание семьи.

Изложенное выше достаточно ярко иллюстрирует рис.4, из которого видно, что доля внебрачных рождений к 2002 году выросла практически во всех возрастных категориях женщин. В 1990 году удельный вес внебрачных рождений уже был высоким среди матерей юного и старшего репродуктивного возраста. В возрасте 15-17 и 35-39 лет каждая четвертая мать (26,1% и 25,0% соответственно) не состояла в браке, в 40 лет и старше – (каждая 33,6%). Спустя 12 лет эти особенности усугубились. Теперь уже почти каждая вторая (42,6%) юная мать в 15-17 лет, каждая четвертая-пятая в 18-19 лет не состоит в браке. Таким образом, внебрачная рождаемость быстрыми темпами растет в группе юных матерей, оставаясь традиционно на высоком уровне в возрастных группах старше 35 лет.

Таблица 3

Распределение матерей Белгородской области, родивших в официальном браке (I), гражданском браке (II) и вне брака (III), по возрастному составу

Категория матерей	Показатель	Возраст матерей (полных лет)						35 и старше
		15-17	18-19	20-24	25-29	30-34		
1990 год								
I n = 16126	Абс.	431	2106	6436	4404	2058	691	
	%	2,7	13,1	39,9	27,3	12,8	4,2	
	Абс.	78	56	166	180	185	118	
II n = 783	%	10,0	7,2	21,2	23,0	23,6	15,0	
	Абс.	74	142	373	231	177	129	
	%	6,6	12,6	33,1	20,5	15,7	11,5	
2002 год								
I n = 10355	Абс.	224	1097	4596	2845	1151	441	
	%	2,2	10,6	44,4	27,5	11,1	4,3	
	Абс.	67	99	324	319	183	95	
II n = 1087	%	6,2	9,1	29,9	29,3	16,8	8,7	
	Абс.	101	229	576	393	193	103	
	%	6,3	11,4	36,1	24,6	12,1	6,5	
III n = 1595								

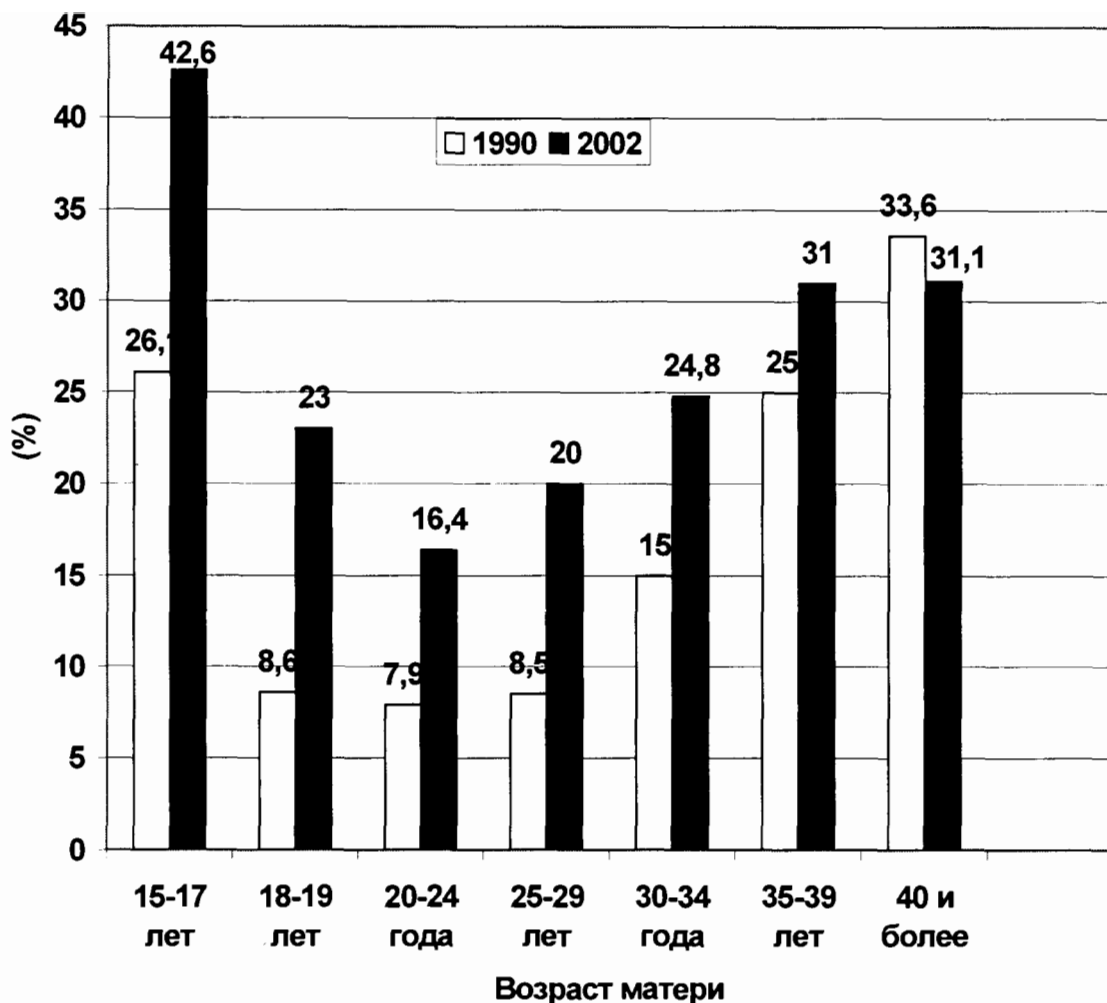


Рис.4 – Доля рождений вне брака в отдельных возрастных группах (в %)

Рассматривая структуру внебрачных рождений с позиции порядкового номера родов, нами установлено, что на фоне общего увеличения числа внебрачно рожденных детей, особенно возросло число первенцев – в 1,7 раза.

Абсолютное число повторных рождений вне брака за рассматриваемый период увеличилось незначительно – с 807 до 862. Удельный вес первородящих в 1990 году составлял 57,7%, родивших во второй раз – 23,6%, в третий – 10,6%, в четвертый раз и более – 8,1%. В 2002 году матери, не состоящие в браке, по паритету распределились следующим образом: 67,9%, 21,5%, 7,0%, 3,6% соответственно. Следовательно, рост внебрачных рождений, как и в общей популяции рожениц Белгородской области, обусловлен увеличением в первую очередь рождением первенцев.

Таким образом, в области на фоне низкого уровня рождаемости, не обеспечивающего простое воспроизводство населения, быстрыми темпами растет возвращенная социально-экономическими условиями и морально-этическими нормами современного общества внебрачная рождаемость. Если в 1990 году каждый 10-ый младенец области был рожден вне брака, то в 2002 году – каждый пятый. Есть основание предполагать, что внебрачное материнство, как социальное явление, носит цепной характер, поскольку среди женщин, родивших вне брака, немало тех, кто воспитывался в неполных семьях. А это означает, что в перспективе тенденция роста внебрачных рождений будет сохраняться. Внебрачная рождаемость – явление неоднозначное. В нем сочетаются как положительные стороны (увеличение рождаемости, реализация права женщины на материнство), так оно не лишено и негативных сторон, которые, в первую очередь, могут отразиться на воспитании, здоровье ребенка и на полноценном становлении его как личности.

Исследование проводилось в рамках гранта РГНФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранец Л.А. Социально-гигиеническая характеристика женщин, родивших детей вне брака // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 1985. – № 12. – С. 24-25.
2. Игнатьева Р.К., Кулов Д.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин, не состоящих в браке, и состояние здоровья их детей на первом году жизни // *Вопросы материнства и детства*. – 1989. – № 7. – С. 61-65.
3. Коновалов О.Е. Медико-демографические аспекты внебрачной рождаемости // *Советское здравоохранение*. – 1985. – № 7. – С. 39-42.
4. Костин И.Н., Кича Д.И., Радзинский В.Е. Особенности социально-гигиенической характеристики женщин, рождающих вне брака // *Проблемы социальной гигиены и история медицины*. – 1999. – №4. – С.41-42.
5. Петраков А.А. О проблеме внебрачной рождаемости // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 1986. – № 2. – С. 14-17.
6. Amini S.B., Catalano P.M., Mann L.I. Births to unmarried mothers: trends and obstetric outcomes // *Womens Health Issues*. – 1996. – Vol. 6. – № 5. – P. 264-272.
7. Hoffman S.D., Foster E.M. Economic correlates of nonmarital childbearing among adult women // *Fam. Plann. Perspect*. – 1997. – Vol. 29. – № 3. – P. 137-140.
8. Hollander D. Nonmarital childbearing in the United States: a government report // *Fam. Plann. Perspect*. – 1996. – Vol. 28. – № 1. – P. 29-32.

УДК 614.1:31

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПОДРОСТКОВ БЕЛГОРОДСКОГО РЕГИОНА

В.С. Орлова, В.И. Акиншин, Т.А. Романова
Кафедра акушерства, гинекологии и педиатрии
медицинского факультета БелГУ

Здоровье подрастающего поколения – важнейший элемент национального богатства страны. Неблагоприятные экологические, социально-экономические и демографические процессы в Российской Федерации сопровождаются ухудшением здоровья населения темпами, угрожающими национальной безопасности [1, 5, 10]. В сложившейся ситуации наиболее уязвимы дети подросткового возраста, поскольку на фоне гормонального взрыва пубертатного периода ребенок испытывает действие двух естественных, но не однозначных процессов: интенсивной социализации личности и активной физиологической перестройки организма. Эти процессы в стрессовых ситуациях легко нарушают адаптационные механизмы и увеличивают риск заболевания. В подростковом возрасте проявляются многие болезни, составляющие в дальнейшем патологию взрослых. Многие хронические болезни взрослых – это пролонгированная патология подростков [3,7].

Ежегодный рост уровня заболеваемости подростков из тенденции, первые признаки которой замечены в 70-80-ые годы, перерос в закономерность [2,4,8]. В последние годы в отдельных регионах страны общая заболеваемость подростков выше, чем детского и взрослого населения. В современной демографической ситуации, для которой характерна низкая рождаемость, не обеспечивающая простое воспроизводство населения, проблема здоровья подростков, которые в ближайшем будущем будут определять трудовой и репродуктивный потенциал страны, особенно актуальна [6,8].

Цель настоящего исследования – изучить тенденции уровня и структуры общей заболеваемости подростков по данным обращаемости на территории Белгородского региона за период с 1992 по 2001 годы в сравнении с аналогичными показателями

среди популяций взрослого и детского населения. Для решения поставленной цели нами на базе Белгородской областной детской больницы получены методом выкопировки архивные данные официальной отчетной документации, которые для большей наглядности сопоставлены со средними показателями по стране.

Результаты проведенного исследования показали, что в области уровень общей заболеваемости за эти годы существенно вырос. При этом заболеваемость подростков занимает на протяжении всего периода промежуточное положение между аналогичными показателями среди взрослого и детского контингентов населения, в то время как лидирует детская заболеваемость (рис. 1). Рост показателя произошел среди взрослого населения – с 84618,9 до 137666,5 на 100.000 населения, среди подростков – с 106733,9 до 1633041,4 и среди детей – с 127920,0 до 196854,1. Кривая заболеваемости взрослых пошла особенно круто вверх с 1999 года, среди детей на три года раньше – с 1996 года, кривая заболеваемости подростков имеет несколько волнообразный характер при общей тенденции к росту.

Из рисунка №2, который отражает динамику уровня общей заболеваемости по Российской Федерации, следует, что по стране в целом показатель растет также среди всех контингентов населения. Прирост заболеваемости по РФ среди взрослого населения составил 23,0%, среди подростков – 69%, среди детского контингента – 44,8%, т.е. наибольший скачок показателя произошел среди подростков, хотя абсолютное его значение, по-прежнему наивысшим осталось в популяции детского населения. Следовательно, динамические процессы общей заболеваемости в Белгородском регионе характерны для страны в целом.

Сравнение динамики общей заболеваемости населения в Белгородской области с таковыми по Российской Федерации (рис. №3) показывает, что в 1992 году региональный показатель среди взрослого и детского населения был ниже федерального, 10 лет спустя ситуация изменилась на противоположное соотношение. Иные закономерности наблюдаются в отношении заболеваемости подростков. В 1992 году региональный показатель был выше федерального, в 2001 году их соотношение не изменилось и заболеваемость подростков в области, по-прежнему оставалась выше, чем по стране в целом. Однозначного объяснения более высокому уровню подростковой заболеваемости в регионе найти сложно, более вероятно воздействие множества факторов, среди которых не исключается негативное влияние неблагоприятной экологической среды, улучшение выявляемости патологических состояний в связи с совершенствованием материально-технической базы учреждений здравоохранения области, повышение санитарной грамотности населения, повлекшее рост обращаемости в медицинские учреждения.

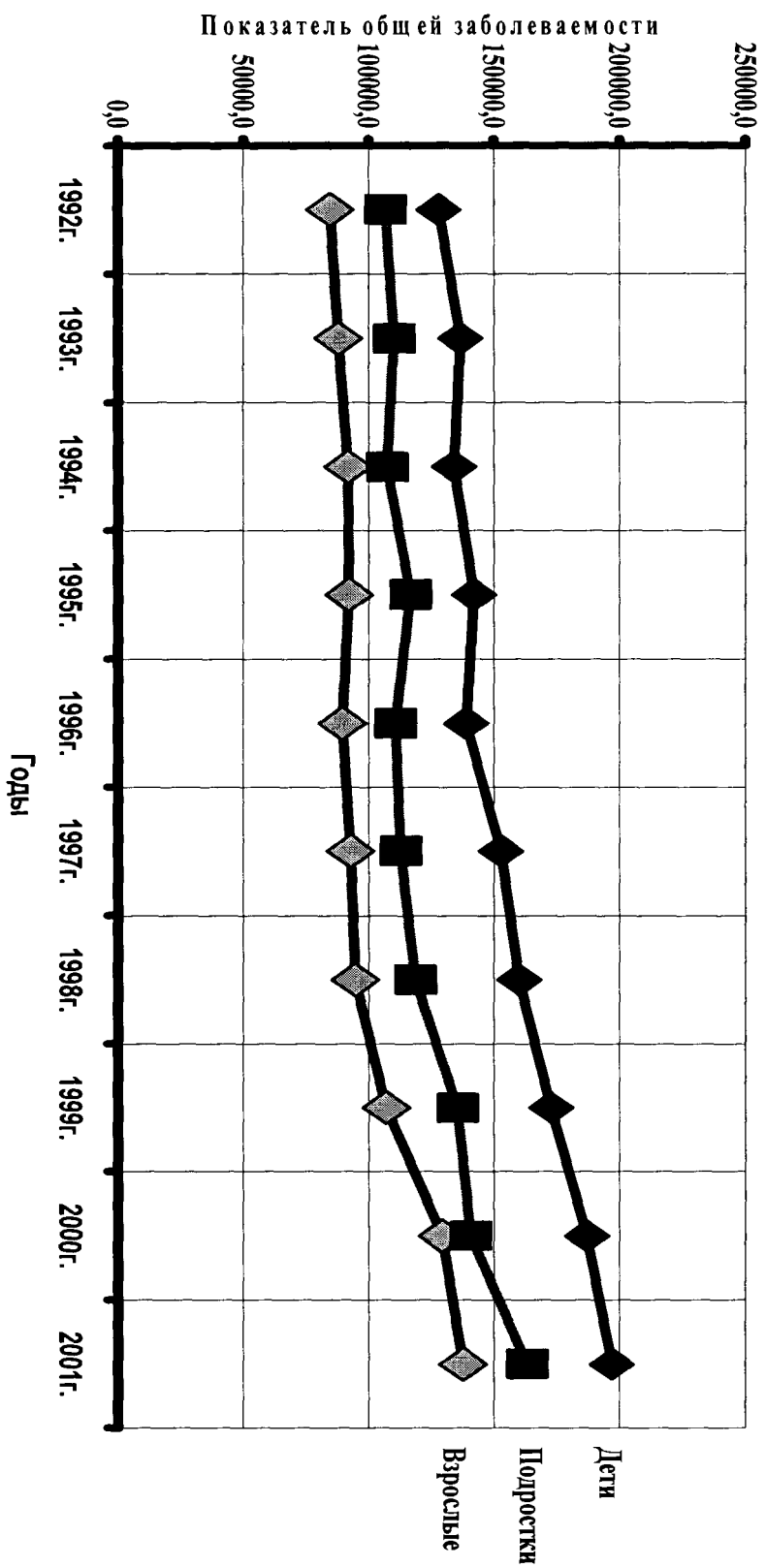


Рис. 1 Динамика общей заболеваемости населения Белгородской области по данным обрабатываемости (на 100 000 населения)

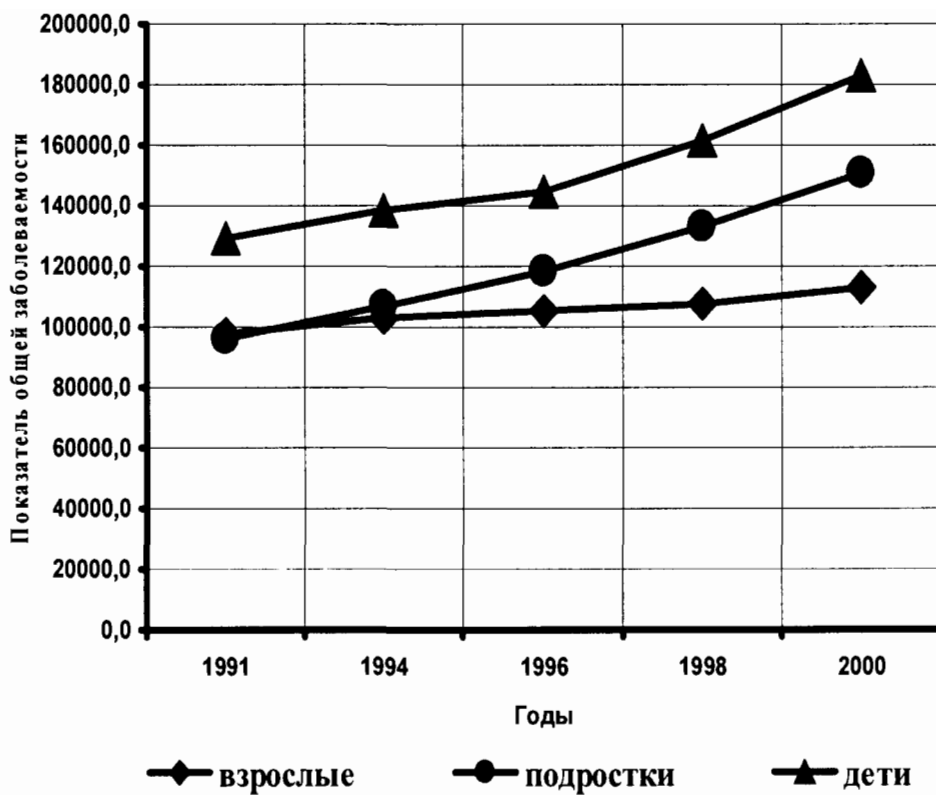


Рис.2 – Динамика общей заболеваемости населения Российской Федерации по данным обращаемости (на 100 000 населения)

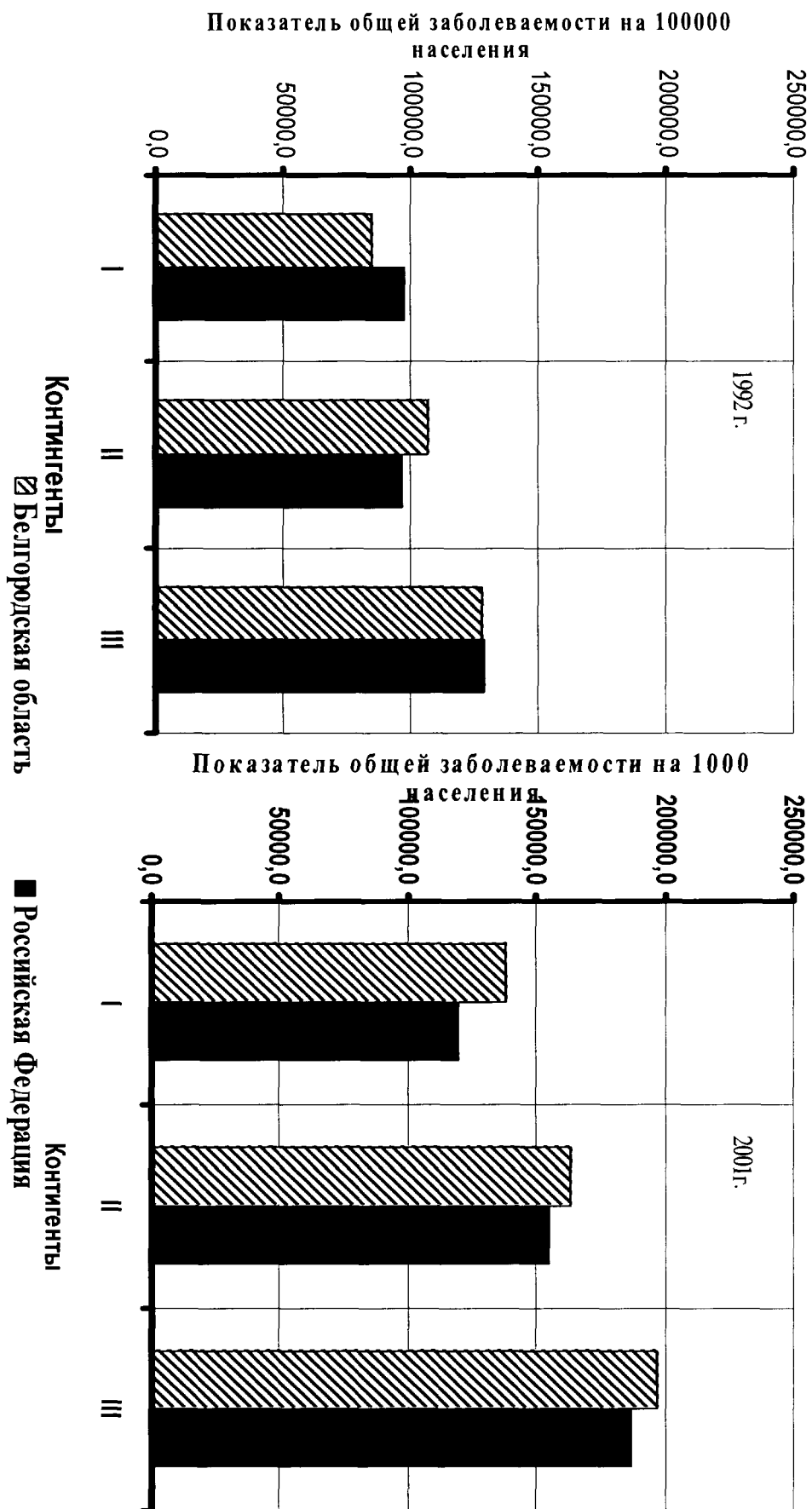


Рис. 3 – Уровень общей заболеваемости среди взрослых (I), подростков (II) и детей (III) Белгородской области и Российской Федерации в 1992 и 2001 г.

Темпы прироста показателей общей заболеваемости на региональном и федеральном уровнях наглядно отражены на рис.4. На региональном уровне отмечен высокий темп прироста во всех трех популяциях – среди взрослых, подростков и детей (62,7%, 52,8%, и 53,9% соответственно), но наиболее выражен он среди взрослого населения, в меньшей степени – среди подростков. На федеральном уровне обращает на себя внимание интенсивный скачок заболеваемости подростков (на 69%), умеренный в популяции детского возраста (44,8%) и относительно незначительный в популяции взрослых (23,0%).

Для целенаправленного формирования необходимых видов и объемов специализированной медицинской помощи организаторам здравоохранения важно иметь представление о структуре заболеваемости. В 1992 г. среди взрослых первое место занимали болезни органов дыхания (17,5%), далее нервной системы и органов чувств (13,1%), на третьем месте кровообращения (12,7%), на четвертом – система пищеварения (10,8%), а пятое разделили болезни мочеполовой системы (7,0%) и травмы и отравления (6,7%), суммарно составив (79,5%). Среди детской заболеваемости первое место также принадлежит болезням органов дыхания, но в отличие от взрослого населения, в детской популяции на них приходится половина всех заболеваний (56,6% в 1992 году и 50,1% – в 2001 году). Второе место, как и следовало, предполагать, в 1992 году принадлежало острым инфекционным и паразитарным заболеваниям (10,9%), третье – болезням нервной системы и органов чувств (9,7%), которые 10 лет спустя заняли второе место (12,9%), а на третье вышли травмы и отравления (7,2%). Среди подростков в начале 90-х годов и 10 лет спустя первое ранговое место занимали, как среди взрослых и детей, болезни органов дыхания, но удельный вес их был в 2 раза выше по сравнению с популяцией взрослых и в 1,5 раза ниже по сравнению с детской популяцией (35,7 и 33,1% соответственно).

Следовательно, первое место среди всех возрастных контингентов населения на протяжении десятилетнего отрезка времени занимают болезни органов дыхания, что может косвенно свидетельствовать о неблагоприятной атмосферной среде. Углубленный анализ показывает, что в течение года болезнями органов дыхания страдает каждый пятый взрослый житель Белгородской области, каждый второй подросток и каждый ребенок в возрасте 0-14 лет. Но среди взрослых каждый четвертый пациент (27,5%) страдает хроническим заболеванием органов дыхания, остальные 72,5% имеют эпизоды острых воспалительных состояний, обусловленных, вероятнее всего, вспышками острой вирусной инфекции. Среди подростков удельный вес острых инфекций дыхательных путей составляет около 86%, среди детского населения – около 92%. Преимущественная заболеваемость острыми респираторными инфекциями детей и подростков легко объясняется чрезвычайно высокой их контагиозностью, а также выраженной скученностью населения, особенно в осенне-зимние сезоны года (школы, детские сады, учебные заведения, транспорт).

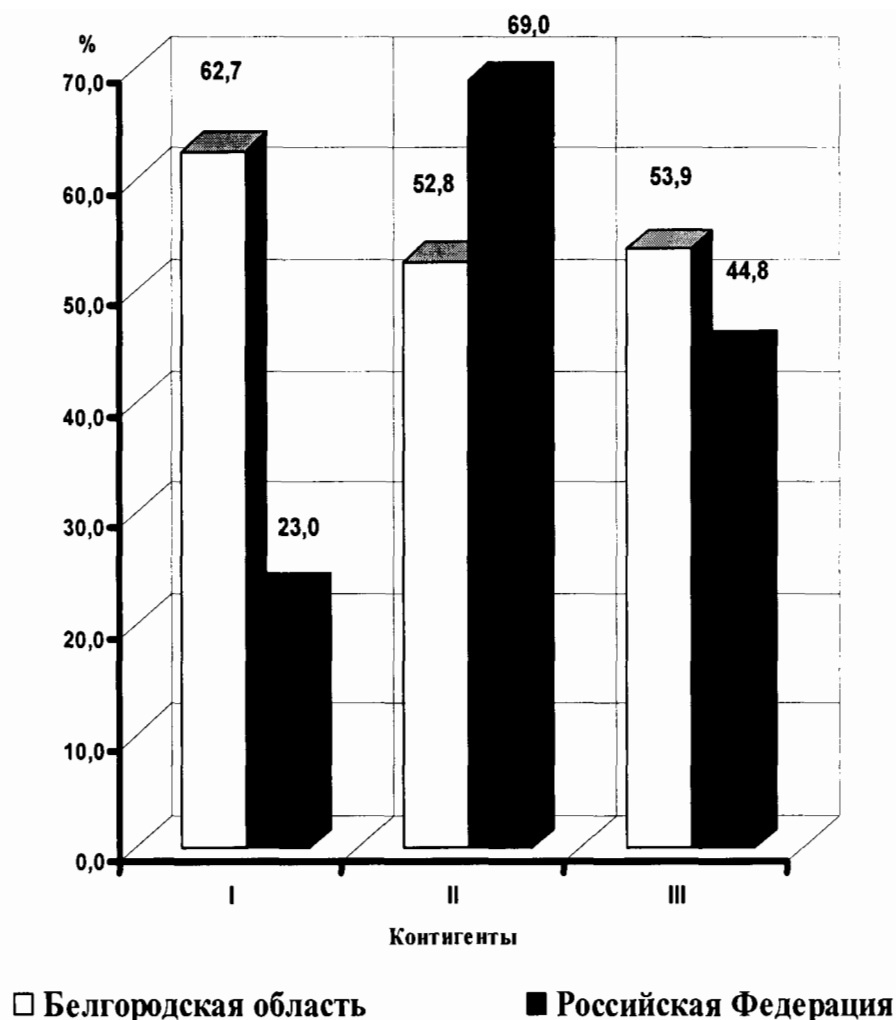


Рис.4 – Прирост показателя общей заболеваемости среди взрослых (I), подростков (II), детей (III) в Белгородской области и Российской Федерации за период 1992-2001 гг.

На втором месте среди заболеваний подростков (рис.5) без особой динамики за 10 лет стоят болезни класса нервной системы и органов чувств (20,3 и 16,5% соответственно). Третье место занимают травмы и отравления, удельный вес которых значительно снизился (16,2 и 9,4%), на четвертом и пятом местах без существенных изменений стоят болезни органов системы пищеварения (6,4 и 7,2%) и болезни кожи и подкожной клетчатки (4,4%). Следующие три места разделили между собой болезни класса эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ (6,0%), костно-мышечной (5,8%) и мочеполовой систем (5,5%). Удельный вес последних трех классов за десятилетний период вырос в 2-3 раза. В 1992 году они в структуре подростковой заболеваемости составляли соответственно 2,1%, 2,5% и 2,5%.

Углубленный анализ отдельных классов заболеваний позволяет уточнить и конкретизировать структуру заболеваемости подростковой популяции. Так, органы дыхания, как уже упоминалось выше, в течение года заболевают у каждого второго подростка, но хронической патологией страдают не более 13,5%, в том числе 7,4% хроническими болезнями миндалин и аденоидов. Наметилась некоторая тенденция к снижению удельного веса болезней класса нервной системы и органов чувств, но внутри дан-

ной группы произошли очевидные изменения. Выросли в 1,5 раза удельный вес (с 38,4 до 54,0%) и уровень (с 8803,9 до 12788,5 на 100.000 подростков) заболеваний глаза и его придаточного аппарата. Аналогичная динамика в этой группе наблюдается в отношении болезней уха и сосцевидного отростка: удельный вес их вырос с 3,2 до 14,2%, а заболеваемость – с 684,7 до 3365,8. Следует уточнить, что заболеваемость миопией среди подростков снизилась с 8803,9 до 5896,6, следовательно, патология органов зрения возросла за счет других нозологических форм. Хотя распространенность миопией в подростковом возрасте снизилась, тем не менее, уровень ее в 2 раза выше, чем в детской популяции, что может быть связано либо с запоздалым выявлением патологии, либо с появлением дополнительных в это возрасте факторов риска развития и прогрессирования данного заболевания.

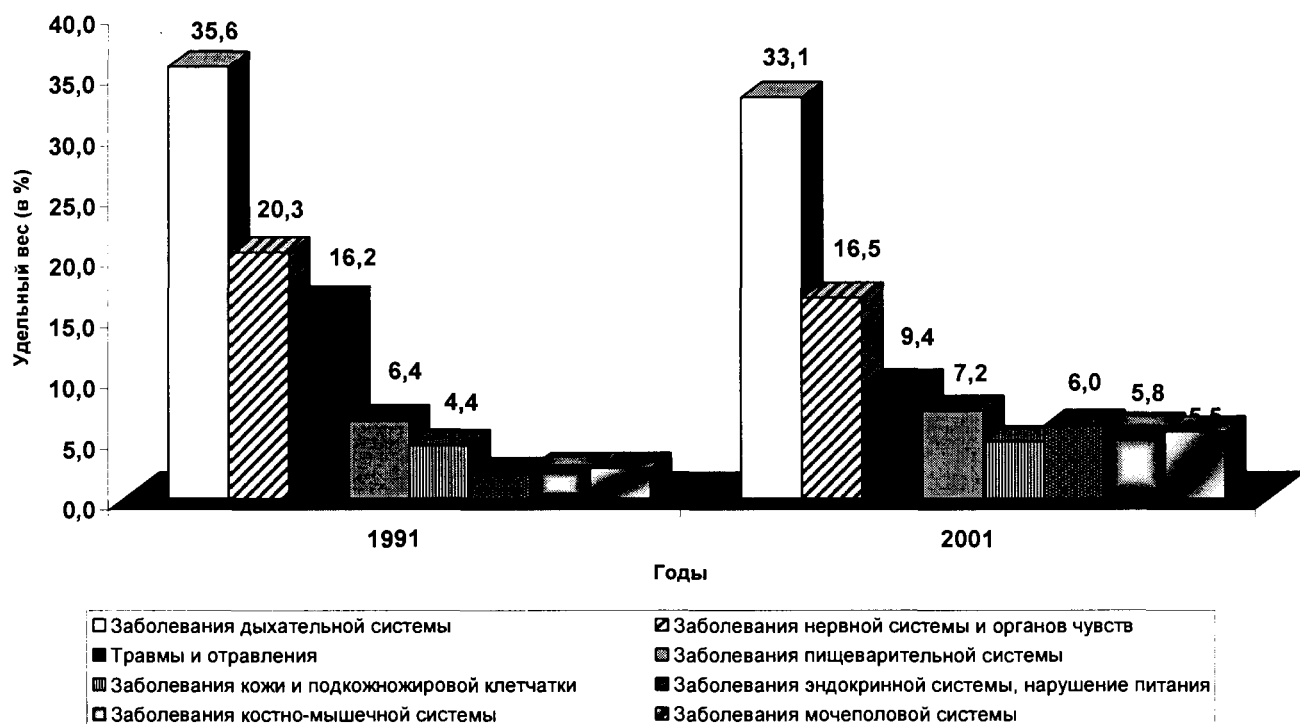


Рис. 5 – Динамика структуры заболеваемости подростков (в %)

Среди заболеваний органов пищеварения в подростковом возрасте отмечен рост в 2 раза гастрита и дуоденита и в 1,5 раза язвенной болезни. Нельзя не обратить внимания на невероятный скачок заболеваемости гастритом детей. Распространенность этой патологии возросла в 10,5 раз (с 1089,4 до 11416,8), возможно, в связи с улучшением диагностики. Но этот скачок, несомненно, сыграл определяющую роль в увеличении показателя заболеваемости гастритом в подростковом возрасте.

За 10 лет в области эволюционный скачок произошел с классом заболеваний эндокринной системы, расстройств питания, нарушения обмена веществ и иммунитета. В 1992 году они составляли только 2,1% от общей заболеваемости. В 2001 удельный вес увеличился в три раза (6,0%), а показатель заболеваемости – в 4,5 раза (с 2183,6 до 9804,4), превысив в 1,5 раза среднероссийский (6611,2). Рост числа заболеваний эндокринной системы повлек за собой увеличение почти в 12 раз (с 272,1 до 3229,2) нарушений менструального цикла у девочек-подростков. Необходимо обратить внимание на рост в области заболеваний мочеполовой системы среди всех возрастных категорий населения: среди взрослых и детей в 2,3 раза, среди подростков в 3,6 раза. Это

отразилось на увеличении заболеваемости сальпингофоритом. Среди взрослых женщин частота воспаления придатков возросла в 2,5 раза, у подростков – в 4,4 раза, что ставит под угрозу репродуктивный потенциал девочек-подростков.

Подростковая беременность – феномен, взращенный в стране укладом жизни последних 10-15 лет. Юный возраст относится к факторам высокого риска для исхода беременности, что объясняет рост осложнений беременности и родов у подростков в 4,5 раза (с 413,4 до 1853,6) в то время как у взрослых беременных он вырос лишь в 1,5 раза (с 2128,2 до 3309,0).

Настораживающими темпами растет среди подростков пораженность новообразованиями. За 10 лет частота их выросла почти в 3 раза (с 247,0 до 726,6), в то время как среди взрослого и детского населения – в 1,4 раза. Нельзя не отметить стремительный рост в 3,8 раза уровня заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, который составляет 9662,6, т.е. данной патологией в течение года страдает каждый 10-ый подросток.

Сравнение региональных и федеральных статистических данных показывает, что уровень общей подростковой заболеваемости в области на 5,2% выше, чем по стране в целом. В области регистрируется более высокая (в 1,5 раза) заболеваемость новообразованиями, болезнями эндокринной системы, осложнения беременности и родов. Среди подростков в области чаще встречаются врожденные аномалии – на 35,6%, заболевания системы кровообращения – на 38,6%, заболевания мочеполовой системы, в том числе нарушения менструального цикла – на 7%, травмы и отравления – на 8,2%, заболевания органов дыхания – на 5,7%.

Наряду с этим, в области в 2001 г. среди подростков по ряду классов болезней и нозологических форм зарегистрирован показатель ниже среднего по стране. В частности, заболеваний крови и миопии зарегистрировано меньше в 2 раза, органов системы пищеварения – на 24%, инфекционные болезни и психические расстройства – на 12%, сальпингофорит – на 11,0%, болезни нервной системы и органов чувств – на 8,7%, болезни костно-мышечной системы – на 5,6%, болезни кожи – на 2,0%.

Таким образом, заболеваемость подростков в области находится на высоком уровне и пока не имеет тенденции не только к снижению, но и к стабилизации показателя. Подростковый уровень заболеваемости на 20,7% ниже аналогичного показателя в детской популяции населения и на 18,4% выше, чем среди взрослых. Клинический портрет современного подростка можно представить следующим образом: на одного подростка в среднем приходится 1,5 заболевания. Болезнями органов дыхания страдает каждый второй, болезнями нервной системы и органов чувств – каждый пятый, каждый десятый – болезнями костно-мышечной, пищеварительной, мочеполовой, эндокринной системы и нарушениями обмена веществ, болезнями органа зрения, а также имеет травмы и отравления. Каждый двадцатый подросток страдает миопией и психическими расстройствами. Однако следует отметить, что высокая подростковая заболеваемость обусловлена заболеваниями легкой степени тяжести и состояниями на стадии функциональных отклонений, в то время как удельный вес тяжелых заболеваний и состояний снижается. Правильная организация профилактических и реабилитационных мероприятий в перспективе позволяют надеяться на снижение заболеваемости среди подростков. При этом важно снизить роль «управляемых» факторов в возникновении заболеваний, среди которых важнейшее место занимает правильный образ жизни подростков, формирование которого нужно начинать с детского возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.С. // Третий конгресс педиатров России. – М., 1998, – с. 4-6.
2. Бабцева А. Ф., Лесин Н. В., Поддубная С. М. и др. Здоровье подростков Амурской области на современном этапе // Материалы IX съезда педиатров России. М., 2001, 19-22 февраля, с.56-57
3. Журавлева И.В. Здоровье подростков: социологический анализ // – М., – 2002. – 240 с.

4. Кучма В. Р., Сухарева Л. М., Бережков Л.И. Особенности состояния здоровья школьников в 1960—2000 гг. // Материалы IX съезда педиатров России. М., 2001, 19-22 февраля, с.331
5. О состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 года) // Доклад Министерства здравоохранения РФ. – 2003. – 96с.
6. Официальная хроника // Врач. – 2003. – №6. – с.2
7. Подростковая медицина. – М., 1999., под ред. Л.И. Левиной, 136 стр.
8. Рапопорт И.К., Ильин А.Г., Звездина И.В. и др. Динамика показателей заболеваемости подростков за 10 лет. // в кн.: Современные проблемы педиатрии.- М., 1998, – с. 86.
9. Сухарева Л. М., Кучма В. Р., Бережков Л. Ф.г Павлович К. Э. Динамика состояния здоровья московских школьников за 40 лет // Материалы IX съезда педиатров России. М., 2001, 19-22 февраля, с.589-590
10. Шарапова О. В. Итоги и перспективы деятельности службы охраны материнства и детства // Материалы IX съезда педиатров России. М., 2001, 19-22 февраля, С.638-642

ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ПОПУЛЯЦИЯМИ ЮГА ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ

М. С. Жерлицына, И. К. Аристова, М. И. Чурносков, Е. В. Балановская
Белгородский государственный университет

Актуальной проблемой современной генетики является изучение структуры генофонда населения. Постоянно протекающие в человеческом обществе биологические и социально-культурные процессы влекут за собой появление в генофонде населения таких свойств, как генетическая предрасположенность или устойчивость к различного рода патогенным воздействиям среды, антропологическое популяционное своеобразие и др. Результатом таких медленных, но постоянно действующих изменений может стать генетическое удаление друг от друга популяций, даже имеющих единое происхождение. В связи с этим изучение дифференциации и степени генетического родства современных популяций является одной из ключевых задач популяционной генетики [1,3] Несмотря на достаточно обширный фактический материал по изучению генетического полиморфизма населения России, популяционно-генетические сведения, касающиеся максимального по численности народа нашей страны – русских, являются незначительными и фрагментарными. Сложности генетического изучения обусловлены большой численностью и неравномерностью распределения русского населения, выраженной историко-культурной дифференциацией, миграциям [2,3]

Целью данной работы явилось изучение генетических взаимоотношений популяций юга Центральной России. В качестве объектов исследования были определены районные популяции четырех областей юга Центральной России, которые характеризуются давними и тесными историческими связями, а в настоящее время входят в состав Центрального Федерального Округа России: Яковлевский район Белгородской области, Ливенский район Орловской области, Репьевский район Воронежской области, Пристенский и Черемисиновский район Курской области [4].

Общий объем выборки составил 497 человек. Из которых 141 коренных русских жителей, проживающих в Белгородской области (Яковлевский район), 130 – в Орловской области (Ливенский район), 117 – в Воронежской области (Репьевский район), и 109 – в Курской области (47-Пристенский район, 62-Черемисиновский район).

Материалом для исследования послужили данные о частотах 29 аллелей 11 иммунобиохимических систем (ABO, RH, HP, GC, TF, C'3, ACP1, GLO1, PGM1, ESD, 6-PGD). Вычисление генетических расстояний производилось по методу Нея (1977) с помощью программы DJ genetic (версия 0,03 beta), разработанной Ю.А. Серегиным и Е.В. Балановской в ГУ МГНЦ РАМН.

Сначала вычисляли генетическое сходство I :

$$I = \frac{(2n-1) \sum_l \sum_u p_{lu1} p_{lu2}}{\sqrt{\sum_l (2n \sum_u p_{lu1}^2 - 1)} \sqrt{\sum_l (2n \sum_u p_{lu2}^2 - 1)}}$$

где p_{lu} – частоты аллеля u локуса l , индексы 1 и 2 относятся к первой и второй популяциям соответственно, введена поправка на непрерывность $(2n-1)$

Затем определялось генетическое расстояние Нея:

$$D = -\ln I$$

Результаты вычислений заносились в матрицу генетических расстояний (таблица), на основе которой производился кластерный анализ в программе Статистика.

Таблица

Матрица генетических расстояний по биохимическим локусам между популяциями 5 районов юга Центральной России

Популяции	1.	2.	3.	4.	5.
1.Яковлевский р-н	0	0,005	0,007	0,003	0,004
2.Ливенский р-н	0,005	0	0,002	0,004	0,002
3.Репьевский р-н	0,007	0,002	0	0,007	0,002
4.Пристенский р-н	0,003	0,004	0,007	0	0,003
5.Черемисиновский р-н	0,004	0,002	0,002	0,003	0

Результатом кластеризации явилось построение дендрограммы (рис.1). Далее было произведено многомерное шкалирование, в результате которого был построен график (рис.2) При проведении шкалирования произведено 188 итераций, величина стресса равнялась 0,0005, коэффициент алиенации составил 0,001, кривая Шепарда удовлетворительна, что позволило признать результаты шкалирования удовлетворительными.

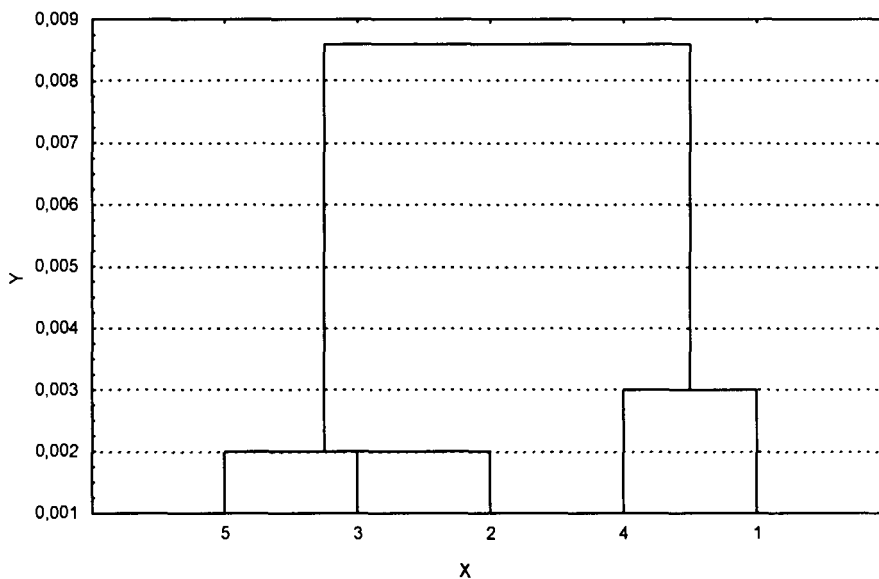


Рис. 1. Дендрограмма генетических взаимоотношений популяций 5 районов юга Центральной России:

1 – Яковлевский район; 2 – Ливенский район; 3 – Репьевский район; 4 – Пристенский район; 5 – Черемисиновский район.

На дендрограмме рассматриваемые районы формируют две группы кластеров. Первая группа включает Яковлевский район Белгородской области и Пристенский район Курской области. Вторая группировка объединяет Ливенский район Орловской области, Репьевский район Воронежской области и Черемисиновский район Курской области.

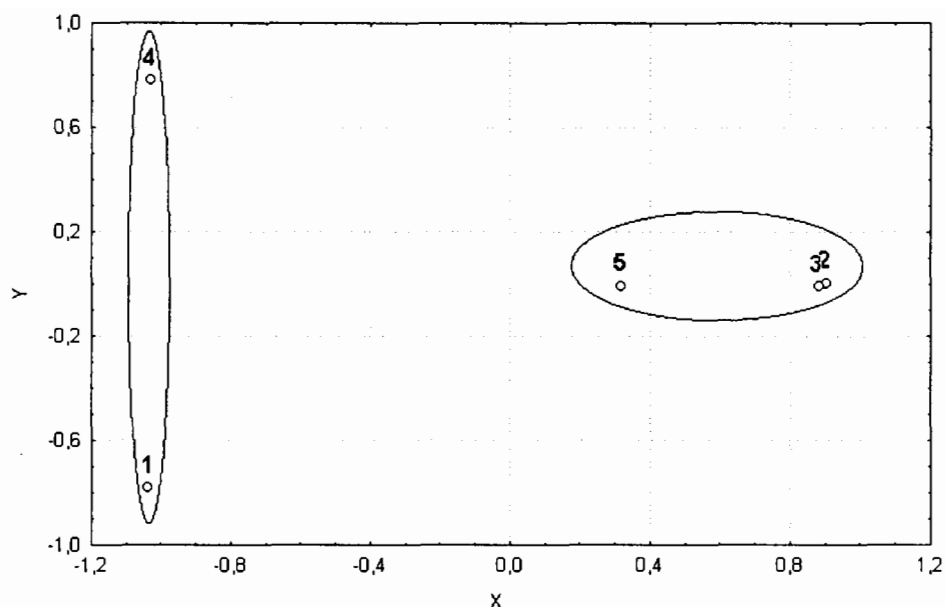


Рис. 2. График многомерного шкалирования, отражающий взаимосвязь популяций 5 районов юга Центральной России:

1 – Яковлевский район; 2 – Ливенский район; 3 – Репьевский район; 4 – Пристенский район; 5 – Черемисиновский район.

Результаты многомерного шкалирования полностью согласуются с результатами кластерного анализа. Так, районы, входящие в одну группу кластеров, и в двухмерном пространстве имеют общее расположение: первую группу образуют Яковлевский и Пристенский районы, вторую – Ливенский, Репьевский и Черемисиновский районы.

Резюмируя данные кластерного анализа и многомерного шкалирования, заключаем, что наиболее близкими являются, с одной стороны, популяции Яковлевского района, расположенного в центре Белгородской области и Пристенского района Курской области, являющегося пограничным в восточном направлении с Белгородской областью. С другой стороны – популяции Ливенского района, расположенной в юго-западной части Орловской области, Черемисиновского района Курской области, граничащей с Орловской областью на востоке, и Репьевского района Воронежской области.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов РГНФ и РФФИ

Литература:

1. Балановская Е. В., Рычков Ю.Г. Этническая генетика: адаптивная структура генофонда народов мира по данным о полиморфных генетических маркерах человека // Генетика. – 1990. – т.28, №1 – С. 114-121.
2. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека. М.:Изд-во МГУ, 1985. 214с.
3. Генофонд и геногеография народонаселения / Под ред. Ю.Г.Рычкова: Т.1 Генофонд населения России и сопредельных стран. – СПб.:Наука, 2000. – 611 с.
4. Население и территория Центрального Черноземья и Запада России в прошлом и настоящем. Воронеж: Центр Возрождения Черноземного края, 2000. 321с.

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВУШЕК И ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Г.М. Курганская, Т.А. Романова, С.Г.Курганская

Детская областная больница, г. Белгород
Белгородский государственный университет

Согласно определению ООН, «репродуктивное здоровье – состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней и недугов во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов».

На современном этапе развития государства наибольшую актуальность в приоритете социальных ценностей имеет изучение медико-социальных факторов формирования репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала девочек, как будущих матерей. В связи с этим последнее десятилетие XX века было объявлено ВОЗ десятилетием сохранения репродуктивного здоровья подростков. Под репродуктивным потенциалом принято понимать возможность девочки при вступлении в детородный возраст воспроизвести здоровое потомство [1, 2, 3].

Особое место в сохранении репродуктивного здоровья в детородном возрасте занимает специализированная детская гинекологическая служба, основными задачами которой являются: современная диагностика и эффективное лечение гинекологической патологии в детском и подростковом возрасте.

В Белгородской области специализированная детская гинекологическая помощь девочкам и девушкам-подросткам осуществляется с 1987 года. Всего на территории области 19 специалистов по детской и подростковой гинекологии. Специализированных кабинетов по области 16. Кабинеты для обслуживания девочек и девушек-подростков достаточно оснащены оборудованием и медицинским инструментарием.

Структура специализированной гинекологической помощи девочкам и девушкам-подросткам Белгородской области

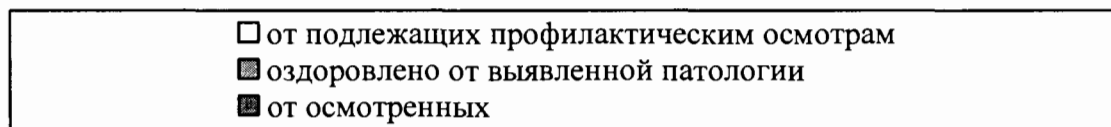
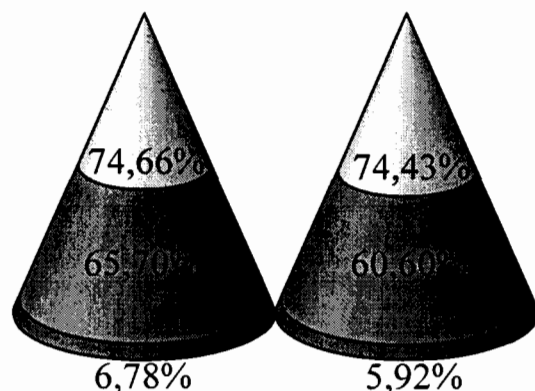


Одним из важнейших моментов медицинского обслуживания девочек и девушек-подростков на сегодняшний день являются профилактические осмотры.

Население Белгородской области:

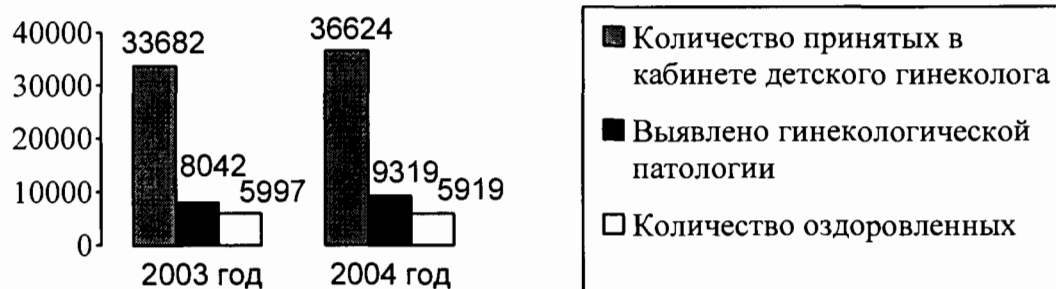
	Всего	Женщин	Из них фертильного возраста:	
			Девочки до 14 лет	Девушки-подростки
2003 год	1499149	805853	114476	37546
2004 год	1513096	819181	113749	39088

Профилактические осмотры



С каждым годом увеличивается число обратившихся девочек и девушек-подростков в кабинет гинеколога, соответственно увеличивается и количество выявленной патологии.

Прием в кабинете детского гинеколога



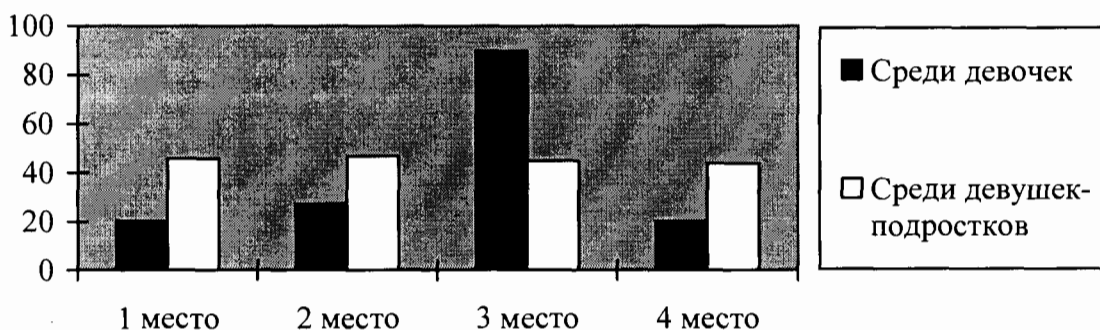
Гинекологическая заболеваемость на 100000 среди девочек и девушек-подростков составила:

2003 год – 9447,97

2004 год – 9145,69

В структуре заболеваемости ведущее место занимают гинекологические заболевания наружных половых органов и различные нарушения овариально-менструального цикла.

Структура гинекологических заболеваний среди девочек и девушек-подростков



Среди девочек:

- 1 место – воспалительные заболевания наружных половых органов – 57,6 %
- 2 место – нарушение овариально-менструального цикла – 11,53 %
- 3 место – адгезивный вульвит – 10,5 %
- 4 место – нарушение полового развития (преждевременное половое развитие, задержка полового развития) – 2,05 %

Среди девушек-подростков:

- 1 место – воспалительные заболевания наружных половых органов – 35 %
- 2 место – нарушение овариально-менструального цикла – 24,3 %
- 3 место – альгоменорея – 17,57 %
- 4 место – воспалительные заболевания внутренних половых органов – 9,4 %

Совершенно очевидно, что несвоевременное выявление и некачественное лечение гинекологических заболеваний у девочек и девушек-подростков в последующем может явиться причиной хронизации процесса воспаления внутренних половых органов, бесплодия, внематочной беременности и инвалидизации женщины.

В последнее время в области активизировалась санитарно-просветительная работа: организованы кабинеты репродуктивного здоровья, где имеется видео аппаратура, методическая литература по контрацепции, заболеваниям, передающимся половым путем, гигиене подростков, о вреде первого аборта, о вреде курения и т. д., осуществляются выступления по радио на данные темы, широко освещаются данные темы в местных средствах массовой информации.

Таким образом, состояние репродуктивного здоровья юного женского населения Белгородской области характеризуется тенденцией к росту воспалительных процессов женской половой сферы и различных форм нарушения овариально-менструального цикла.

Литература:

1. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков /Руководство для врачей. Сп-Пб. Фолиант 2000. – С. 14).
2. Дедков Е.Д. //Здравоохранение Российской Федерации. –2003.- № 4. – С.28-30.
3. Лузин Н.В., Давыдова С.В., Авручкина О.М. и др. //Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. –2000. – № 1.- С. 18-23

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯНТЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАГНИТОТЕРАПИИ

Е.А. Пирогова, Т.Г. Волобуева, А.Ю. Каграманова, А.П. Семененко

Детская поликлиника № 4, г. Белгород

Т.А. Романова

Белгородский государственный университет

Вопросы изучения сахарного диабета являются актуальной проблемой современной медицины. Сахарный диабет – это болезнь, поражающая трудоспособное население развитых стран и имеет отчетливую тенденцию к росту. По данным ВОЗ сегодня в мире насчитывается около 150 млн. больных сахарным диабетом (СД) и к 2010 году прогнозируется увеличение этого показателя свыше 200 млн.

На первом месте в списке осложнений СД находится диабетическая полинейропатия (ДПН) [4, 5]. Как принято считать, это осложнение развивается вследствие глубоких метаболических нарушений на фоне стойкой гипергликемии по механизму оксидантного стресса с накоплением в тканях продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов. Процесс затрагивает миелиновые оболочки, аксоны и сосуды, питающие нервные стволы, что приводит к замедлению проведения импульса по сенсорным и моторным волокнам в первую очередь дистальных отделов нижних и верхних конечностей [1, 2]. Клинически это проявляется в виде расстройств поверхностной чувствительности (парестезии, гиперпатии, гиперестезии) по полинейропатическому типу в виде «перчаток» и «носков», страдает также и глубокая чувствительность; суставномышечное и вибрационно-онное чувство. Строгий контроль уровня гликемии в течение 10 лет снижает риск ДПН у больных СД 1 типа на 60 %. По данным разных авторов частота встречаемости ДПН у больных СД составляет от 12 до 90% (3,6).

Целью настоящего исследования явилось изучение характера клинических и нейрофизиологических проявлений ДПН у детей и оценка эффективности магнитотерапии на аппарате "АМИТ-02" в сочетании с медикаментозной (антиоксидантной, вазо- и нейротропной) терапией. Оценка эффективности проводилась по клиническим параметрам и данным нейрофизиологического исследования, включающего реовазографию и электронейромиографию.

Материал и методы исследования

Обследовано 23 ребенка, больных сахарным диабетом 1 типа, из них 13 мальчиков и 10 девочек в возрасте от 7 до 17 лет. Средний возраст пациентов составил 11,3 года. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 11 лет и в среднем составила 6,3 лет. Состояние углеводного обмена определялось в соответствии с критериями компенсации, разработанными эндокринологическим научным центром РАМН РФ в рамках федеральной целевой программы "Сахарный диабет". Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) варьировал от 7 до 12%. У 3 пациентов углеводный обмен был в состоянии компенсации, у 14 – в состоянии субкомпенсации и у 6 – отмечалась декомпенсация углеводного обмена.

При оценке жалоб обращалось внимание на наличие парестезий, гиперэстезий, чувства зябкости и жжения в дистальных отделах конечностей, болезненного спазма икроножных мышц (крампи). Производилась оценка неврологического статуса с учетом сенсорных нарушений, угнетения или отсутствия сухожильно-периостальных рефлексов. Оценивалась сила в стопах и кистях. Все пациенты осматривались офтальмологом с проведением офтальмоскопии. У 13 из них выявлены изменения сосудов глазного дна в виде сужения артерий и расширения вен (ангиодистония сетчатки). Проводилось реографическое исследование сосудов конечностей (РВГ). У всех пациентов определен магистральный тип кровообращения. При обследовании 12 человек вы-

явлен умеренный спазм крупных и мелких артерий преимущественно дистальных отделов нижних конечностей. Затруднение венозного оттока констатировано в 9 случаях на уровне голеней и стоп.

Электронейромиографическое исследование проводили до начала лечения, после первого курса медикаментозной терапии (на 60-65 день) и после повторного курса с включением магнитотерапии на аппарате "АМИТ-02". Программа исследования включала: определение амплитуды М-ответа при стимуляции срединных и большеберцовых нервов, резидуальной латенции (РЛ), дистальной латенции (ДЛ), скорости распространения возбуждения (СРВм) по моторным волокнам, латентного периода, амплитуды сенсорного ответа при стимуляции срединного, поверхностного малоберцового и медиального плантарного нервов по ортодромной методике, скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам (СРВ с), латентное время Н-рефлекса с икроножной мышцы. Исследования проводились на аппарате "Нейро-МВП 4" фирмы "Нейрософт".

Контрольную группу составили 20 здоровых детей в возрасте от 7 до 17 лет.

Первый курс терапии включал применение медикаментозных средств мембранопротекторного, антиоксидантного действия и витаминных комплексов (мильгамма, элькар, тиамин, пиридоксин, берлитион, эспа-липон, эссенциале), вазо- и нейропротекторов (сермион, пентоксифиллин, трентал, актовегин, солкосерил, танакан). А также массаж и электрофорез на конечности с антихолинэстеразами и ангиотропными средствами. Повторный курс терапии наряду с медикаментами включал сеансы магнитотерапии на аппарате "АМИТ-02". Все пациенты находились на сахаропонижающей диете.

Результаты исследования

В группе обследованных больных время от начала заболевания до появления неврологических жалоб составило 3 года (1,5-7 л). Из числа осмотренных лиц предъявляли жалобы на дистальные парестезии 4 ребенка, чувство жжения в подошвах 2 ребенка, зябкость кистей и стоп 7 человек, крампи 3 человека. При оценке неврологического статуса гиперэстезия в пальцах стоп выявлена у 2 детей, снижения суставно-мышечного чувства, термодизэстезий, снижения силы в дистальных отделах конечностей не выявлено. Сенситивной атаксии не наблюдалось. Карпорадиальные рефлексы были нормальными у 23 детей, коленные – у 18 детей, в 4 случаях коленные рефлексы были торпидные. Ахилловы рефлексы снижены у 3 детей (таблица 1).

По данным электронейромиографического исследования пациентов параметры М-ответов в группе детей с неврологическими жалобами достоверно не отличались от таковых в контрольной группе. Амплитуды М – ответов при стимуляции срединных и большеберцовых нервов в среднем составили 4,5 мВ и 9,8 мВ соответственно. Скорости распространения возбуждения по моторным волокнам с рук составили 52 м/с, с ног – 45,6 м/с. Обращает на себя внимание увеличение резидуальных латентностей по срединным нервам до 2,8 мс при норме 2 мс и по большеберцовым нервам до 3,4 мс при норме 2,3 мс. В группе детей, страдающих сахарным диабетом в 40% случаев выявляется изменение формы М-ответа мышцы отводящей большой палец стопы с появлением дополнительных турнов на восходящей части негативной фазы (рис. 1), что нехарактерно для здоровых детей. Увеличение латентного периода сенсорного ответа медиальных плантарных нервов до 4,8 мс (норма 3,2 мс) встречается наиболее часто: у 9 из 23 пациентов – 39% (рис. 2). Причем у 3 детей с нарушением сенсорного проведения в стопах отсутствовали клинические проявления и жалобы. Запаздывание сенсорного ответа срединных нервов выявлено у 1 ребенка (4,3%). Проведение по сенсорным волокнам поверхностных малоберцовых нервов характеризовалось увеличением латентных периодов сенсорных ответов до 3,8- 3,95 мс и снижением их амплитуд до 4 мкВ (отмечавшееся у 2 (8,7%) пациентов). Латентное время Н – рефлекса у 4 детей находилось на верхней границе нормы – 28,6 мс.

Полученные результаты указывают на наличие у 9 (39%) из 23 обследованных де-

тей проявлений ДПН с поражением как оболочек, так и аксонов преимущественно в дистальных отделах нервов нижних конечностей. Наиболее существенные изменения выявлены в сенсорных волокнах (медиальные плантарные нервы). У 3 детей ЭМГ – нарушения опережали клинические проявления нейропатии.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ДПН

Клиническая характеристика	Больные СД без признаков ДПН	Больные ДПН
Длительность заболевания, годы	1-4	1,5-12
Компенсация углеводного обмена	3	-
Субкомпенсация	8	6
Декомпенсация	3	3
Нарушение поверхностной чувствительности; гиперэстезии в пальцах конечностей	-	2
Зябкость стоп	-	5
Снижение суставно-мышечного чувства	-	-
Крампи	-	3
Термодизэстезии	-	-
Коленные рефлексы в норме	14 (100%)	5
Коленные рефлексы снижены	-	4

Поэтапное лечение детей с ДПН состояло из двух курсов. На первом этапе пациенты получали препараты антиоксидантного ряда – мильгамму, витамин Е, берлитион, эспа-липон, эссенциале.

Вазотропная терапия включала трентал, сермион, пентоксифиллин. С целью активации нейропротективных и репаративных процессов применялись актовегин, солкосерил, элькар. Из физиотерапевтических процедур применялся электрофорез на нижние конечности а также парафиновые аппликации. Процедуры электрофореза с прозеринном 0,1 % проводились на нижних конечностях по продольной методике по ходу большеберцового нерва при силе тока 10 мА , отпускались ежедневно по 10-15 минут на курс лечения 10-15 раз. Курс лечения продолжался 8 нед.

После терапевтических мер выявлена следующая динамика электромиографических параметров (таблица 2): отмечена тенденция к увеличению скорости сенсорного проведения по поверхностным малоберцовым нервам до 51 м/с, сокращение латентных периодов сенсорных ответов до 3,4 мс. Для медиальных плантарных нервов эти параметры составили 49 м/с и 3,8 мс соответственно. Несколько уменьшилась резидуальная латентность моторных ответов при стимуляции большеберцовых нервов до 3,1 мс.

Сократилось латентное время Н – рефлекса до 25,8 мс. Сравнительное ЭНМГ тестирование было проведено на 60-65 день лечения. Отчетливая позитивная динамика миографических параметров коррелировала с улучшением самочувствия пациентов и регрессом клинических проявлений. Однако, у части детей (7 человек) на фоне некорректного соблюдения диеты с нарастанием уровня гликозилированного гемоглобина в среднем до 9,12 % спустя 8 месяцев рецидивировали полинейропатические нарушения.

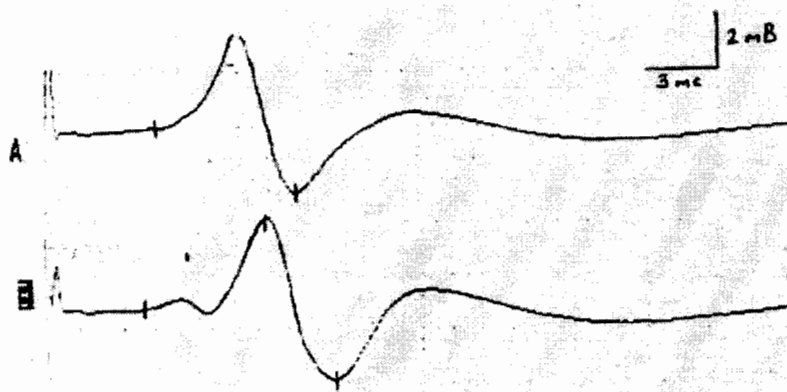
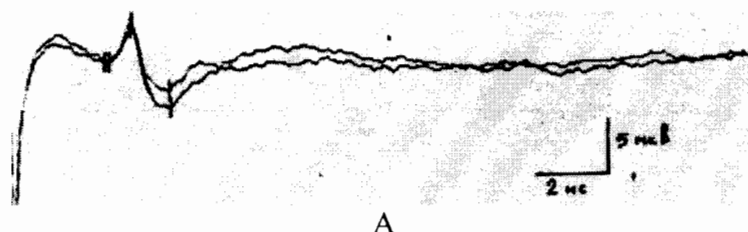


Рис. 1

А. М- ответ m. Abductor hallucis dexter у здорового ребенка 7 лет



А

В. М- ответ с той же мышцы у ребенка 8 лет страдающего сахарным диабетом: характерно появление дополнительного турна на восходящей части негативной фазы.

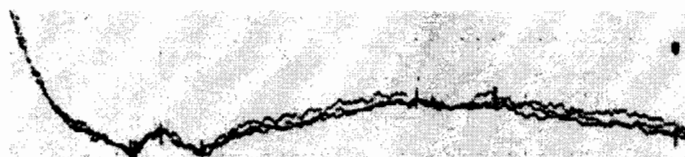


Рис. 2

А – сенсорный ответ n. Plantaris medialis dexter у здорового испытуемого 8 лет. Латентный период ответа 2,76 мс, амплитуда 9,8 мкВ.

В – увеличение латентного периода (5,3 мс) и снижение амплитуды (3,1 мкВ) сенсорного ответа того же нерва у пациента 9 лет, страдающего ДПН.

Повторный курс проводился с применением прежнего медикаментозного комплекса и проведением магнитотерапии на аппарате "АМИГ-02". Воздействие магнитным полем на дистальные отделы нижних конечностей осуществлялись по двум методикам в режиме «А» последовательно в одной процедуре. Вначале проводили сканирующую методику. Индуктор «N» располагали контактно на передненаружной поверхности верхней трети голени, индуктор «S» на задней поверхности голени. Индукторы перемещали на несколько сантиметров через каждые 3-5 посылки магнитного поля вдоль голени вниз и обратно. Затем проводили стабильную методику на стопы: индуктор «N» на тыльной поверхности стопы, индуктор «S» на подошвенной поверхности стопы. Параметры магнитного поля: амплитуда магнитной индукции от 400-800 мТл (интенсивность 30 – 60 %). При выполнении первых пяти процедур устанавливали минимальное значение магнитной индукции, в дальнейшем постепенно увеличивали. Интервал между импульсами 40 – 80 мс. Продолжительность воздействия на каждую конечность увеличивалась в ходе курса лечения от 6 до 9 минут. Время общей процедуры от 12 – 18 минут. На курс 15 –20 процедур.

Повторная оценка ЭМГ-параметров производилась на 45 день лечения и выявила

позитивные сдвиги в виде сокращения времени проведения по сенсорным волокнам плантарных и перонеальных нервов до 3,9 мс и 2,6 мс соответственно, уменьшение резидуальной латентности М – ответа абдуктора большого пальца стопы до 2,5 мс.

Улучшение проведения по проксимальным отделам тибиальных нервов по Н рефлексу до 24,1 мс.

Таблица 2

Динамика ЭМГ – показателей при лечении ДПН

Показатель	Контрольная группа	фон	60-й день лечения, первый этап	45-й день лечения, второй этап
РЛ n.tibialis, мс	1,95	3,4	3,31	3,29
ЛП сенсорного ответа n.peroneus superficialis, мс	3,1	3,88	3,6	3,54
Амплитуда ответа n. Peroneus superficialis, мс	11,9	4	6,1	7,1
ЛП ответа n. Plantaris medialis, мс	3,25	4,8	4,55	3,89
СРВс n.plantaris medialis, м/с	51	41	47,5	46,8
ЛП Н- рефлекса, мс	22,3	28,6	27,9	26,93

Выводы

Таким образом, результаты наблюдения свидетельствуют о распространенном нарушении функционального состояния периферического нейромоторного аппарата в условиях расстройства углеводного обмена. Процесс имеет тенденцию к прогрессивности с преимущественным вовлечением сенсорных волокон в дистальных сегментах нервов в первую очередь нижних конечностей. Объяснение такому факту следует искать в более высоком уровне метаболизма чувствительных нервов и относительно худших условиях кровоснабжения более длинных нервных стволов в ногах. В ряде случаев электромиографически выявляемые нарушения опережают клинические проявления ДПН. Такое обстоятельство делает обоснованным периодическое проведение ЭМГ – диагностики всем пациентам при сахарном диабете.

Появление дополнительных турнов на восходящей части М-ответа может быть начальным проявлением вовлечения моторных волокон. Сравнительная оценка терапевтических мер при ДПН убедительно демонстрирует эффективность антиоксидантной и нейротропной терапии в улучшении проведения по нервным стволам. Существенного ускорения регенеративных процессов в периферических нервных проводниках с более устойчивым эффектом возможно достигнуть благодаря применению методики магнитотерапии путем воздействия на пораженные отделы конечностей.

Литература

1. Балаболкин М.И. Крешинская В.М. «Диабетическая нейропатия» //Неврология и психиатрия. – 2000. – № 10. – с. 57-64.
2. Гехт Б.М. Касаткина Л.Ф. Самойлов И.М. Санадзе Л.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний – Таганрог. – Издательство ТРТУ. – 1997.
3. Горбачева Ф.Е. , Зиновьева О. Е . Мохова О.И. Течение дистальной симметричной нейропатии у больных инсулинозависимым сахарным диабетом // Неврологич . журнал. –2003. – № 3 – с. 21-25.
4. Жуковский М.А. Сахарный диабет у детей. Издательство Куйбышевского обкома КПСС. – 1989.
5. Мазовецкий А.Г., Великов В.К. Сахарный диабет. – Москва. – «Медицина» 1987.
6. Строков И.Л. Ишунина А.М. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Неврологический журнал. – 2003. – № 2. – с. 46-48.

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА
У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ ЭхоКГ**

Э.А. Щербань

Белгородская областная клиническая больница

Эхокардиография (ЭхоКГ) – современный диагностический метод в кардиологии, который позволяет интерпретировать акустические феномены работающего сердца, получать важные диагностические признаки при большинстве кардиологических заболеваний, в том числе при ишемической болезни сердца (ИБС) [1,12,14,16].

Метод является крайне важным, позволяющим отвечать на специфические, клинически нерешенные вопросы при нестабильной стенокардии без перенесенного инфаркта миокарда [8,9,10]. Когда признаки ишемии, по данным ЭКГ, не совсем ясные (например, при блокаде левой ножки пучка Гиса, нарушениях реполяризации, электрокардиостимуляции), обратимые нарушения сегментарной сократимости миокарда в период ангинозного приступа могут документироваться с помощью ЭхоКГ.

Актуальность. ЭхоКГ исследование больных ИБС включает оценку систолической функции (глобальной сократимости миокарда левого желудочка), оценку локальной сократимости миокарда, оценку диастолической функции левого и правого желудочков и диагностику осложнений ИБС [4,6,11,15,18,19]. В диагностике транзиторной ишемии миокарда используется метод стресс-ЭхоКГ – ультразвуковая методика исследования сердца, проводимая с использованием физических, фармакологических и других стресс-агентов. Это позволяет выявить многие латентные кардиологические аномалии, которые провоцируются какой либо формой стресса [3,7].

Обычная двухмерная ЭхоКГ имеет некоторое ограничение возможностей в диагностике ишемии миокарда, однако она позволяет получить объективные данные о функциональном состоянии миокарда и гемодинамики сердца. В частности позволяет определить конечно-диастолический и систолический размеры и объемы левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса, толщину стенок, массу миокарда, состояние клапанного аппарата [1]. Известно, что при хронической ишемической болезни сердца часто нарушается диастолическая функция ЛЖ, тогда как систолическая функция пока еще в норме. В таких случаях доплеровский режим ЭхоКГ позволяет объективно определить митрально-трикуспидальную регургитацию, а также нарушения диастолического расслабления миокарда ЛЖ [1,2,20].

Чувствительность ЭхоКГ для выявления транзиторных нарушений локальной сократимости при острой ишемии зависит от продолжительности периода между началом загрудинных болей и получением эхокардиографических изображений. Одним из основных способов выявления ишемии миокарда является диагностика нарушения сократимости ишемизированного сегмента [13]. Как исследования на животных, так и клинические испытания показали, что, когда в мышце развивается ишемия, ее движение изменяется почти мгновенно.

Более специфическим признаком выявления ишемии миокарда является изменение его систолического утолщения [10,13]. Нормальное утолщение миокарда связано с систолическим сокращением. При острой ишемии миокарда можно обратить внимание на систолическое истончение, в результате чего толщина стенки ЛЖ больше в диастолу, чем в систолу. Таким образом, пораженный участок стенки выявляется не только по дискинетичному движению, но и по систолическому истончению, которое, вероятно, более специфично для ишемии.

Установлено, что сочетание ИБС с артериальной гипертензией (АГ) гораздо чаще

приводит к диастолической дисфункции, нежели при их изолированном варианте. Так, при сочетании ИБС и АГ аномальное расслабление миокарда ЛЖ наблюдалось у 74% больных с умеренной гипертрофией и у всех больных с выраженной гипертрофией ЛЖ [2,17].

Проведенные в последние годы эхокардиографические исследования показывают, что в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ИБС, кроме систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, важную роль играет состояние коронарного кровотока. Результаты исследований показали наличие прямой корреляционной связи между состоянием глобальной сократимости миокарда и степенью поражения коронарного русла среди больных стабильной стенокардией III ФК и прогрессирующей стенокардией. По мере снижения фракции выброса отмечалось достоверное нарастание степени атеросклеротического сужения коронарных сосудов [5].

Целью работы является изучение динамики систолической и диастолической функций ЛЖ у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в сочетании с артериальной гипертензией при традиционной терапии антиангинальными препаратами, включая моночинкве.

Материал и методы. Обследовано 24 человека с диагнозом ИБС, ССН II-III ФК в сочетании с ГБ, среди которых было 13 мужчин и 11 женщин, средний возраст $57,9 \pm 1,6$ лет. Длительность заболевания составила в среднем $- 8,2 \pm 1,2$ лет. ССН II ФК была диагностирована у 11, ССН III ФК – у 13 больных. У 10 больных ИБС осложнилась СН I ФК (по классификации NYHA), у 5 – СН II ФК, у 9 пациентов СН не выявлено. Двое больных страдали ГБ I стадии, 10 – ГБ II стадии, 12 – ГБ III стадии.

Все больные получали традиционное лечение (ТЛ), включающее нитраты (моночинкве) – 24 человека, β -адреноблокаторы – 17, антагонисты кальция – 7, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 15, антиагреганты – 16 человек. До и после 14-дневного ТЛ были проведены клинические и инструментальные обследования, в том числе ЭхоКГ.

Исследование центральной гемодинамики (ЦГ) проводили на ультразвуковом сканере экспертного класса Vivid 7 (USA). При исследовании использовали M-режим (одномерная ЭхоКГ), B-режим (двумерная ЭхоКГ) и D-режим с цветным доплеровским картированием.

Анализировали следующие показатели ЦГ. Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ и конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, которые определяли с помощью M-режима из парастернального доступа.

Конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ и фракцию выброса (ФВ) определяли с помощью B-режима из апикального доступа по методу Симпсона. Определяли ударный объем сердца (УОС), минутный объем сердца (МОС), фракцию укорочения волокон миокарда (ФУ) и скорость укорочения циркулярных волокон миокарда (СУЦВМ). Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) рассчитывали по формуле Франка-Пуазейля.

Оценивали локальную сократимость миокарда (выявление зон гипокинезии и акинезии), используя 16-сегментарную схему [13] деления миокарда ЛЖ.

Диастолическую функцию ЛЖ (ДФ ЛЖ) определяли исходя из анализа спектра трансмитрального потока. Обязательными условиями доплеровского исследования ДФ ЛЖ являлись: наличие у больного синусового ритма, отсутствие митрального стеноза или выраженной митральной или аортальной недостаточности. Для оценки ДФ ЛЖ определяли максимальные скорости раннего пика (скорость раннего диастолического наполнения – *тик E*, см/сек) и предсердной систолы (скорость медленного наполнения – *тик A*, см/сек), отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости медленного наполнения (E/A), а также время изоволюметрического расслабления (ВИР, мс).

Результаты. Анализ динамики показателей, характеризующих функциональное состояние сердца по данным ЭхоКГ (таблица), свидетельствовал о незначительном

уменьшении КСР ЛЖ с $3,72 \pm 0,07$ до $3,61 \pm 0,07$ см и некоторому увеличению сократительной способности миокарда. КДР ЛЖ практически не изменился. КДО и КСО несколько уменьшились, но недостоверно, с $130,0 \pm 4,5$ до $128,8 \pm 4,5$ мл и с $56,8 \pm 2,2$ до $53,8 \pm 2,4$ мл соответственно. Отмечается также некоторое увеличение ФВ и ФУ с $56,2 \pm 1,1$ до $57,9 \pm 1,1\%$ и с $29,4 \pm 0,8$ до $31,1 \pm 0,8\%$ соответственно. СУЦВМ достоверно увеличилась с $0,35 \pm 0,01$ до $0,38 \pm 0,01$ см/с ($P=0,04$) (рис.1).

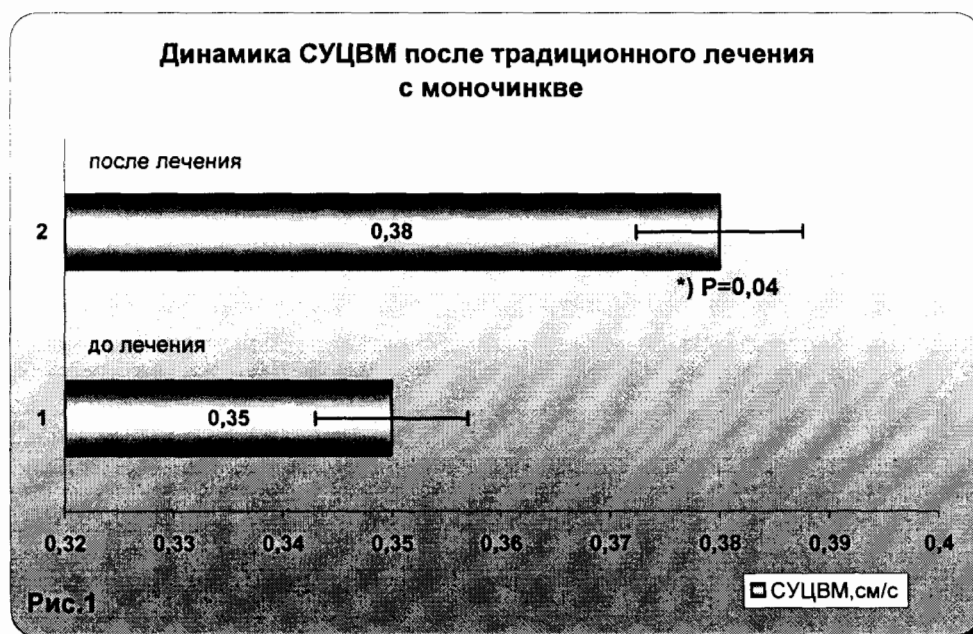
Следует отметить, что гемодинамические показатели (таблица) такие как УО и УИ несколько повысились, однако такое изменение оказалось недостоверным. При этом значения МОС, СИ, а также ОПСС и УПСС также недостоверно снизились (рис.2).

Таблица

Функциональные и гемодинамические показатели у больных ССН и АГ до и после традиционного лечения с включением моночинкве

Показатели	До лечения (n=24)		После лечения (n=24)		P
	M ± m	σ	M ± m	σ	
КДО, мл	$130,0 \pm 4,5$	22,0	$128,8 \pm 4,5$	21,9	0,85
КСО, мл	$56,8 \pm 2,2$	12,1	$53,8 \pm 2,4$	12,0	0,40
ФВ %	$56,2 \pm 1,1$	5,4	$57,9 \pm 1,1$	5,3	0,27
УО, мл	$73,3 \pm 2,7$	13,4	$74,9 \pm 2,8$	13,5	0,68
УИ, мл/м ²	$38,43 \pm 1,41$	6,89	$39,33 \pm 1,42$	6,96	0,65
МОС, л/мин	$5,64 \pm 0,24$	1,17	$5,50 \pm 0,23$	1,11	0,68
СИ, л/мин/м ²	$2,96 \pm 0,12$	0,60	$2,88 \pm 0,12$	0,56	0,62
ФУ, %	$29,4 \pm 0,8$	4,0	$31,1 \pm 0,8$	3,7	0,13
СУЦВМ, см/с	$0,35 \pm 0,01$	0,05	$0,38 \pm 0,01$	0,05	0,04*

*) – в таблице жирным шрифтом отмечено достоверное различие показателей до и после лечения

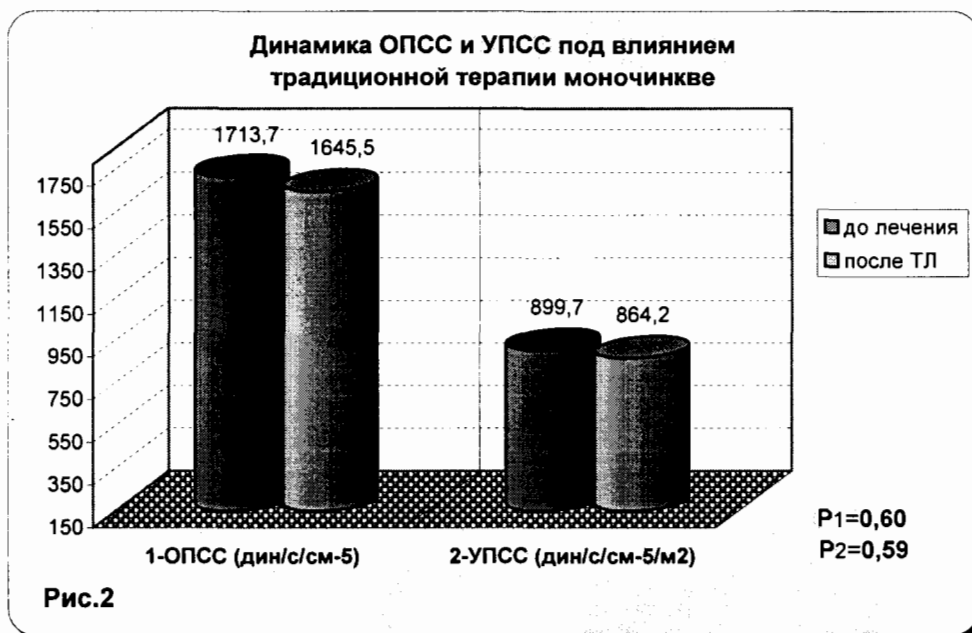


На рисунке: СУЦВМ – скорость укорочения циркулярных волокон миокарда.

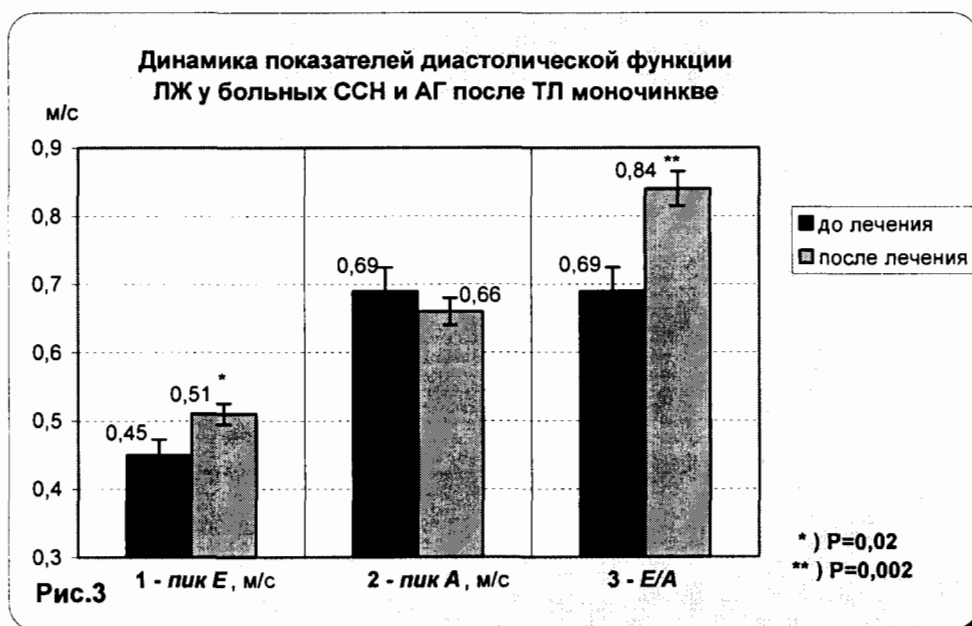
Здесь и на последующих рисунках: P – уровень значимости различий до и после лечения;

*) – достоверные различия соответствующего показателя [*) $P \leq 0,05$; **) $P \leq 0,01$; ***) $P \leq 0,001$].

Выявлены нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ в виде гипокинезии (умеренной, выраженной) и акинезии (как правило в результате постинфарктного кардиосклероза). До лечения выявлены 11 участков гипокинезии и 4 участка акинезии. После ТЛ, в результате улучшения коронарного кровообращения, участков нарушенной локальной сократимости было выявлено меньше (зафиксировано 4 участка гипокинезии), а выраженная гипокинезия сменилась на незначительную. Участки акинеза сохранялись, как результат наличия рубцовой ткани после перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе.



На рисунке: ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов;
УПСС – удельное периферическое сопротивление сосудов.



На рисунке: пик E – скорость раннего диастолического наполнения;
пик A – скорость медленного диастолического наполнения;
E/A – отношение пик E к пик A;

Влияние ТЛ включая моночинкве на диастолическую функцию миокарда проявилось достоверным увеличением скорости раннего диастолического наполнения (пик E) с $0,45 \pm 0,02$ до $0,51 \pm 0,02$ м/с ($P=0,02$) и недостоверным снижением скорости медленного наполнения (пик A) с $0,69 \pm 0,04$ до $0,66 \pm 0,04$ м/с (рис.3).

До проведенного курса лечения была выявлена модель диастолической дисфункции, по своим показателям приближающаяся к модели замедленного расслабления (или аномальной релаксации), при которой уменьшается объём крови, поступающей в левый желудочек в фазу раннего наполнения, и отношение пик E/пик A становится меньше единицы.

В нашем исследовании показатель пик E/пик A, измеренный до лечения был равен $0,69 \pm 0,05$ (рис.3). После проведенного курса лечения антиангинальными препаратами

включая моночинкве отмечалось достоверное увеличение отношения скорости раннего диастолического наполнения к скорости медленного наполнения (*пик E/пик A*), которая сводилась к изменению (рис.3) этого отношения с $0,69 \pm 0,05$ до $0,84 \pm 0,07$ ($P=0,002$).

Кроме того, выявлена тенденция к уменьшению времени изоволюметрического расслабления (ВИР) с $100,7 \pm 2,7$ до $94,4 \pm 1,9$ мс ($P=0,06$), что свидетельствует об улучшении процессов расслабления миокарда после курса ТЛ, включая моночинкве у данной группы больных.

Вывод. Традиционная антиангинальная терапия с включением моночинкве оказывает благоприятное влияние на диастолическую функцию левого желудочка, что приводит к улучшению процессов расслабления в миокарде. Однако, изменения основных гемодинамических показателей свидетельствуют об отсутствии значимого эффекта ТЛ на глобальную систолическую функцию миокарда, тем самым недостаточно изменяя в лучшую сторону его сократительную способность.

Литература

1. Абдуллаев Р.Я. Клиническая эхокардиография при ишемической болезни сердца: Монография. – Х.: Факт, 2001. – 240 с.
2. Абдуллаев Р.Я. Ультразвуковое исследование при артериальной гипертензии. В кн.: Артериальная гипертензия, 1999 /Под ред. И.Г. Березнякова/. – Х.: Константа, 1999. – С. 26–36.
3. Алехин М.Н., Божьев А.М., Морозова Ю.А. и др. Стресс-эхокардиография с тредмилом в диагностике стенозирующего атеросклероза коронарных артерий // Кардиология. – 2000. – №2. – С. 8–12.
4. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мацкеплишвили С.Т., Иноземцева Е.В., Мамаев Х.К., Можина А.А., Мелконян А.М. Эхокардиографическая оценка ремоделирования левого желудочка у больных с постинфарктными аневризмами // Кардиология. – 2002. – №11. – С. 64–65.
5. Дмитриев В.Л., Антонов В.Н., Королев С.В., Фокина А.А. Оценка суммарного поражения русла коронарных артерий в определении тяжести хронической недостаточности у больных ИБС//Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ: Тезисы докладов. Москва, 20–23 мая 1997. – С. 35.
6. Дулаева М.С., Рыбакова М.К., Митьков В.В. Оценка диастолической функции миокарда у больных с нарушением внутрижелудочковой проводимости и клиникой сердечной недостаточности // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – №1. – С. 117–222.
7. Дупляков Д.В., Емельяненко В.М., Сысуенкова Е.В., Светлакова Л.П., Голева С.В. Прогнозирование течения стабильной ишемической болезни сердца с помощью стресс-эхокардиографии с велоэргометрией // Кардиология. – 2004. – №10. – С. 19–25.
8. Зотов Д.Д., Гротова А.В. Современные методы функциональной диагностики в кардиологии /Под ред. Ю.Р. Ковалева/. – СПб.: Фолиант, 2002. – 118 с.
9. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. – М.: Реафарм, 2003. – 244 с.
10. Кулешова Э.В., Перепеч Н.Б. Ишемическая болезнь сердца // Приложение к журналу «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости». – 2002. – №1-2. – С. 5–76.
11. Рыбакова М.К. Оценка систолической и диастолической функции левого и правого желудочков // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т.5 /Под ред. Митькова В.В., Сандрикова В.А. – М.: Видар, 1998. – С. 119–129.
12. Сатерлэнд Дж.Р., Стюарт М.Дж., Граундстроэм К.У.Э., Флеминг А., Морган К.М., Фенн Л.Н., МакДиккен У.Н. Цветная доплеровская визуализация миокарда: новая технология для диагностики оценки тяжести ишемической болезни сердца // Визуализация в клинике. – 1994. – №4. – С. 1–13.
13. Фейгенбаум Х. Эхокардиография // Пер. с англ. под ред. Митькова В.В. – М.: Видар, 1999. – 512 с.
14. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М., 1993. – 347 с.
15. Brush Ch., Schmermund A., Leischik R., Erbel R. Detection of myocardial asynchrony by tissue Doppler echocardiography (TDE) – a new marker of regional ventricular function // 8th Essen-Mayo-Mainz-Symposium. Abstracts. October 25-27, 1996. – E2.
16. Cuocolo A., Pace L., Maurea S., Nappi A., Nicolai E., Imbriaco M., Sullo P., Cardei S., Salvatore M. Morpho-functional diagnostic imaging in the assessment of viable myocardium in patients with ischemic heart disease: Correlations between myocardial perfusion and regional function of the left ventricle // Radiol. Med. – 1995. – V. 89. – P. 870–875.
17. Ghali J.K.J. Ischemic heart failure // La State Med. Soc. – 1995. – V. 147. – P. 202–207.
18. Hux J.E., McCormak D.G., Arnold J.M.O. Noninvasive assessment of cardiac function during exercise in patients with CHF or COPD: Measurement of aortic bloodflow indices by continuous wave Doppler // Can.J.Cardiol. – 1996. – V. 12(6). – P. 587–592.
19. Kober L., Torp Pedersen C., Carlsen J. An echocardiographic method for selecting high risk patients shortly after acute myocardial infarction, for inclusion in multi-centre studies (as used in the TRACE study). Trandolapril Cardiac Evaluation // Eur.Heart J. – 1994. – V. 15. – P. 1616–1620.
20. Marwick T. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia // Acta. Clin. Belg. – 1992. – V. 47. – P. 1–5.

Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая морфология щитовидной железы»

Введение

5-6 октября 2004 года на кафедре патологии медицинского факультета состоялась Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая морфология щитовидной железы», проводимая под эгидой: Федерального агентства по образованию, ГУ НИИ морфологии человека РАМН, Научного совета по морфологии человека РАМН и МЗ РФ, Управления здравоохранения Белгородской области, Белгородского государственного университета. Съезд был посвящен проблеме патологии щитовидной железы.

Среди эндокринопатий заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают доминирующее место. В последние годы наблюдается рост патологии ЩЖ во всем мире, имея при этом широкую географию распространенности. Это касается таких стран как: Канада, Испания, Израиль, Швеция, Япония, Германия, Египет. И этот список можно продолжать почти на все страны мира. Аналогичная, а в ряде регионов, даже худшая, ситуация сложилась и в Российской Федерации.

В связи с этим целью конференции явилось обобщение полученных за последние годы данных, формирующих современное воззрение специалистами разного профиля, занимающихся данной проблемой, в частности, патологоанатомами, онкологами, эндокринологами, акушерами – гинекологами, хирургами. Конференция проходит под эгидой Министерства образования РФ, Российского общества патологоанатомов, ГУ НИИ морфологии человека РАМН, Научного совета по морфологии человека РАМН и МЗ РФ, Российского Онкологического научного Центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Управления здравоохранения Белгородской области, Белгородского государственного университета.

Сложившуюся ситуацию невозможно объяснить только повышенным интересом к изучению заболеваний ЩЖ, а также улучшением способов диагностики данной патологии. Следует отметить, что данная тенденция касается всех возрастных групп, от детей, до пожилых людей. Безусловно, что для роста заболеваемости существуют определенные предпосылки. Так, ни один из видов эндокринной патологии не связан так с окружающей средой как болезни ЩЖ, поскольку структура и функция этого органа тесно связана с поступлением извне йода и других микроэлементов. Патологию ЩЖ с полным правом можно рассматривать как маркер экологического неблагополучия. Поэтому, особое внимание при изучении патологии ЩЖ следует уделять факторам, в которых проживал реципиент. По определению И.В. Давыдовского: «Экология в основном и, прежде всего – это воздействие внешнего мира – т.е. «царства случайностей», оказывающее воздействие на развитие патологических процессов в ЩЖ, в каждом регионе различно в зависимости от геобиохимических условий данной местности и медико-экологической ситуации на территории наблюдения».

В рамках конференции данное направление освещают следующие работы: Хмельницкий О.К., Крулевский В.А. «Морфологическая характеристика заболеваний щитовидной железы у взрослого населения Санкт – Петербурга», Павлова

Т.В., Деева Л.В., «Морфологическая характеристика щитовидных желез взрослых жителей Белгородской области»

К ситуации экологического неблагополучия тесно примыкает проблема экокатастрофы постчернобыльского периода, вопрос по которой поднимают в своей работе Дерижанова И.С., Сидоренко С.И. «Морфологическая характеристика изменений в щитовидных железах ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС»

За последние годы во всем мире отмечено резкое увеличение эндокринной патологии, в том числе и опухолей ЩЖ. До 1989 года рак ЩЖ составлял в среднем по России менее 1% всех злокачественных новообразований, а в структуре онкологической отчетности был отнесен в рубрику «прочие злокачественные новообразования». Рост его отмечался с 1991 г., как на территориях, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, так и в России в целом. В 1995 г. заболеваемость раком ЩЖ составляла 3,4% на 100000 населения; а среднегодовой темп прироста – 5,6%. Данной проблеме посвящена также работа Павлова И.А., Лапенко Д.А. «Эпидемиология рака щитовидной железы в Белгородской области».

Авторами представлены крайне интересные работы, посвященные онкоморфологии. Одной из них является исследование Райхлина Н.Т., Смирновой Е.А. «Онкоциты и онкоцитомы», в котором подчеркнуто, что онкоциты следует рассматривать как самостоятельный тип клеток щитовидной железы, а возникающие из них новообразования – онкоцитарные опухоли – по клиническому течению, гистологическому и ультраструктурному строению, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим свойствам отличаются от новообразований щитовидной железы из других типов клеток этого органа (фолликулярных и С-клеток), что так же подчеркивает их самостоятельный характер.

В работе Михалевой Л.М., Рудомановой И.В. «Клинико-морфологические аспекты диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы» показано, что в злокачественных новообразованиях ЩЖ выявлена высокая васкуляризация за счет наличия кровеносных сосудов примитивного строения синусоидного типа с истончением мышечного слоя стенки, что также подтверждается отсутствием экспрессии SMA при иммуногистохимическом исследовании. При этом выявленные характерные изменения гемомикроциркуляторного русла опухолей щитовидной железы могут служить важным дифференциально-диагностическим критерием при проведении цветового доплеровского картирования и морфологического исследования.

В работе Коган Е.А. и соавторов «Онкомаркеры в диагностике папиллярного рака щитовидной железы» показано определение уровня экспрессии онкомаркеров p53, EGFR, ret-онкогена и тиреоглобулина, рекомендуется использовать их в клинической практике как прогностический фактор. Маркерами плохого прогноза и рецидивирования опухоли являются уменьшение уровня экспрессии тиреоглобулина, увеличение уровня экспрессии EGFR и p53, а также увеличение частоты экспрессии RET-онкогена.

Особое значение имеют работы, посвященные лечению рака ЩЖ, среди которых можно выделить исследование Непомнящей Е.М. и соавторов «Обоснование метода терапии рака щитовидной железы в зависимости от гистологического строения. По данным клиники РНИОИ дифференцированные раки щитовидной железы, как правило, не требуют послеоперационной лучевой терапии. Низкодиф-

ференцированные формы рака щитовидной железы протекают более агрессивно и, несмотря на проводимое лучевое лечение, имеют неблагоприятный прогноз.

Актуальны исследования, посвященные семейным формам медуллярного рака ЩЖ (Д.Л. Ротин и соавторы). Согласно признанному в настоящее время мнению, больных с семейной формой медуллярного рака щитовидной железы после выявления вышеуказанных генетических нарушений необходимо еще в молодом возрасте подвергать тиреоидэктомии, не дожидаясь клинических проявлений болезни.

Интерес представляет также экспериментальное моделирование ряда факторов экосистемы, которое разрабатывалось в следующих публикациях: Павлова Т.В. и соавторы «Патологическая анатомия головного мозга и почек крыс при патологии щитовидной железы в условиях избытка макро- и микроэлементов питьевых вод», Раскоши О.В. «Гистологическая оценка состояния щитовидной железы после хронического действия ионизирующего излучения и нитрата ^{232}Th », Федорина Т. А., Каганова О. И. «Патоморфология щитовидной железы в эксперименте при перевязке артерий железы на фоне гипертиреоза», а также Криштопа В.В., Бархина Т.Г., Полянская Л.И. «Корреляционный анализ морфофункциональных параметров щитовидной железы при адаптации к воздействию статической нагрузки в центре и на периферии».

Осложняет обсуждаемую проблему и развитие при патологии ЩЖ страдания других органов и тканей, в том числе и сердечно-сосудистой, а также нервной систем, что формирует патологические круги с развитием болезней дезрегуляции, освещенное в тезисах. Павловой Л.А. Нагорного В.А., Павловой Т.В. «Патоморфология головного мозга при заболеваниях щитовидной железы»; Павловой Л.А., Казаковой Е.Е. «Влияние эндемических форм патологии щитовидной железы на нейрокогнитивный статус пациентов Белгородской области», а также Павловой Т.В. и соавторов «Патологическая анатомия головного мозга и почек крыс при патологии щитовидной железы в условиях избытка макро- и микроэлементов питьевых вод».

Заболеваниями ЩЖ преимущественно страдают женщины. Считается, что одним из факторов развития патологии является и сама беременность. При этом следует отметить, что при беременности возникают изменения в ЩЖ, связанные с повышением гормональной потребности, которая возникает уже в первом триместре гестации. Увеличенные гормональные запросы могут быть удовлетворены только путем усиления продукции гормонов, которая, в частности, у здоровых женщин напрямую зависит от обеспечения йодом. При достаточном содержании йода в продуктах питания развивается физиологическая адаптация, когда потребление йода на пределе снижения или в явном дефиците; на смену физиологической адаптации приходят патологические изменения, которые соответствуют «избыточной» хронической стимуляции ЩЖ. В русле чего представлена работа Краснопольского В.И., Петрухина В.А., Бурумкуловой Ф.Ф., Шидловского Н.В., Башакина Н.Ф. Витушко С.А., Пырсиковой Ж.Ю. «Заболевания щитовидной железы и беременность (акушерские и перинатальные аспекты)».

Особый интерес представляет внутриутробное формирование патологии. Общеизвестно, что во время беременности мать и плод, объединяющиеся через плаценту, образуют особую функциональную систему, которая обеспечивает нормальное функционирование плода. Это показано в исследованиях Павловой Т.В., Рябых В.И., Родяшиной О.А. «Морфофункциональные особенности плаценты при патологии щитовидной железы». При этом полученные изменения свидетельствуют в пользу угнетения эндокринной функции плаценты и, следовательно, создание неблагоприятия во

всей системе мать- плацента- плод. Все сказанное о плаценте напрямую сочетается с изученными авторами состоянием плода, новорожденного и ребенка.

В работе Алещенко И.Е., Милованова А.П. «Функциональная морфология щитовидной железы плодов при гипертиреозе беременных» проведено комплексное макроскопическое, микроскопическое, стереогисто-метрическое и иммуногистохимическое исследование ЩЖ плодов от матерей с гипертиреозом, а также параллельное исследование тиреоидных гормонов в их пуповиной крови и крови рожениц. Это позволило получить наиболее полное представление о морфофункциональной недостаточности ЩЖ накануне начала внеутробной жизни и пролить свет на некоторые элементы патогенеза нарушений тиреоидного статуса новорожденных от матерей с гипертиреозом. Полученные данные о структурно-функциональной недостаточности ЩЖ у плодов от матерей, страдавших гипертиреозом, делают актуальными ряд профилактических мер, направленных на коррекцию тиреоидного гомеостаза у новорожденных детей. В первую очередь, возникает необходимость целенаправленного постоянного скрининга тиреоидных гормонов в первые месяцы их жизни.

Разработанный авторами комплекс профилактических, организационных, диагностических и лечебных мероприятий, направленных на своевременное выявление и коррекцию нарушений функции щитовидной железы и осложнений беременности, проведение антенатальной и постнатальной йодной профилактики, а также прегравидарная подготовка женщин с тяжелой тиреоидной патологией позволили в целом снизить частоту ФПН в 3 раза, гестоза на 20% и исключить перинатальные потери у этой категории пациенток. Вносит лепту в изучаемый вопрос работа Т.В. Павловой, Д.В. Ермака «Морфофункциональная характеристика щитовидной железы плода и новорожденного».

Материалы основных докладов приведены в настоящем журнале.

СЕМЕЙНАЯ ФОРМА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*Д.Л. Ротин, В.Ж. Бржезовский, А.И. Павловская, Е.А. Смирнова,**О.А. Анурова, Р.Ф. Гарькавцева*

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Медуллярный рак щитовидной железы (МР) – злокачественная опухоль, проявляющая признаки С-клеточной дифференцировки. Другими словами, это карцинома, происходящая из парафолликулярных клеток (С-клеток). Впервые эту опухоль описал Hazard (1959), как «солидная карцинома щитовидной железы с амилоидозом в строме». Тот же автор предположил ее С-клеточное происхождение. Семь лет спустя, Williams, приоритетно доказал, что гистогенез медуллярного рака связан именно с парафолликулярными клетками (С-клетками). Выделяют следующие формы МР: спорадическую и семейную (наследственную). Большинство случаев носят спорадический характер, на долю семейной формы приходится от 10 до 30 % всех случаев МР. Последние обычно служат частью синдромов множественных эндокринных опухолей (MEN – 2А, MEN – 2В). В редких случаях семейная форма МР встречается самостоятельно, вне связи с другой эндокринной патологией. Для семейной формы медуллярного рака щитовидной железы характерен молодой возраст пациентов. Опухоль в большинстве случаев мультицентрическая, часто локализуется в обеих долях железы. Семейная форма МР щитовидной железы обычно развивается на фоне предшествующей С-клеточной гиперплазии, которую некоторые исследователи склонны рассматривать в качестве рака «ин ситу» у больных с наследственной формой МР.

Известно, что С-клетки щитовидной железы относятся к т.н. диффузной нейроэндокринной системе. Их сложно идентифицировать в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, но легко увидеть при окраске по Гримелиусу. Основным гормоном, продуцируемым этими клетками, является кальцитонин. Последний может быть выявлен, как с помощью иммуногистохимического метода, так и при помощи электронной микроскопии по наличию нейроэндокринных гранул. Эти гранулы могут быть двух типов: I – размерами около 280 нм, II – около 130 нм. Считается, что оба вида гранул содержат кальцитонин. Иммуногистохимическим методом в С-клетках обнаруживают не только кальцитонин, но также соматостатин, хромогранин А, неспецифическую енолазу, раковый эмбриональный антиген.

Говоря об этиологии и патогенезе семейной формы медуллярного рака, стоит сказать, что при данной нозологии отмечаются зародышевые мутации в протоонкогене RET (локализованном в 10 хромосоме), точнее, в его 10, 11 и 16 экзонах. Данный ген экспрессируется в организме человека в нормальных и опухолевых тканях с признаками нейроэндокринной дифференцировки. Мутируя, данный ген превращается из нормального протоонкогена в доминантный трансформирующий онкоген. Идентификация мутаций в нем позволяет выделить группы «генетического риска», провести превентивное лечение на ранних стадиях болезни, предупредить ее развитие. В последние годы, с развитием методов молекулярной биологии, появился относительно недорогой, нерадиоактивный, высокочувствительный и высокоспецифичный генетический тест определения мутаций в протоонкогене RET. Не вдаваясь в тонкости вышеуказанного метода, отметим, что последний, благодаря высокой специфичности и чувствительности, позволяет планировать лечебную тактику, не прибегая даже к проведению рутинного биохимического определения кальцитонина в крови.

Мы располагаем, несколькими случаями семейной формы МР, не связанного с другой эндокринной патологией. Приводим описание наиболее интересного, на наш взгляд, случая.

Ж. 38 лет была направлена в поликлинику РОНЦ в профилактическом порядке. Дочь пациентки, 14 лет, была оперирована в РОНЦ 2 года назад по поводу узлового образования щитовидной железы – проведена тиреоидэктомия с фасциально - футлярным иссечением клетчатки шеи справа. При гистологическом исследовании: медуллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи справа. У самой больной при физикальном исследовании узловых образований в области шеи не обнаружено. При сканировании щитовидной железы отметили диффузно неравномерное накопление радиофармпрепарата, дефектов накопления последнего не обнаружено. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы в правой доле обнаружен гипоехогенный участок до 0,8 см. При цитологическом исследовании заподозрено наличие С-клеточной гиперплазии. Уровень кальцитонина в крови был повышен незначительно – 40 нг/л. Проведено также молекулярно-генетическое исследование, выявившее у больной, а также у ее дочери мутацию в гене RET (11 экзон, 634 кодон, Cys_Cly), характерную для синдрома множественных эндокринопатий и семейной формы медуллярного рака.

В отделении опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН пациентке была проведена профилактическая тиреоидэктомия.

Макроскопический препарат был представлен тканью щитовидной железы. Правая доля размерами 4x3x1 см, левая доля – 3,5x3x1 см и перешеек – 1,5x2x1,6 см. На разрезе в правой доле обнаружен плотный очажок, имеющий серовато-беловатый цвет и неправильную округлую форму, большим диаметром – 1,5 см. Такого же вида очажок был найден и в левой доле, диаметром – 1,2 см.

На всем остальном протяжении ткань щитовидной железы была нежно-зернистого строения, темно-красного цвета. По нижнему краю железы промаркированы два округлых узловых образования черного и красновато-черного цвета, мягкоэластичной консистенции, до 0,3 см в диаметре каждый.

Кусочки ткани обоих узлов и щитовидной железы на остальном протяжении фиксировали в нейтральном формалине. Освобожденные от парафина срезы по стандартной методике окрашивали гематоксилином - эозином и пикрофуксином по методу Ван Гизон. Было выполнено также электронно-микроскопическое и иммуногистохимическое исследования. Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием стандартного авидин-биотинового метода и коммерческих антител к цитокератинам №№ 1, 5, 10 и 14, тиреоглобулину, кальцитонину и хромогранину А (DAKO). Для электронно-микроскопического исследования материал обрабатывали стандартным способом: фиксация в глутаральдегиде с дофиксацией в осмиевой кислоте, обезвоживание в спиртах восходящей концентрации и заключение в смеси эпоксидных смол (ЭПОН –812). Ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB – III (Швеция), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, срезы просматривали и фотографировали в электронном микроскопе YFM-1200 – EX –II.

При гистологическом исследовании оба узловых образования в щитовидной железе были однотипными и представляли собой опухоль солидного строения из клеток веретенообразной и полигональной формы с овальными или округлыми ядрами с комковатым хроматином, умеренной ширины светлой, местами «пустой» цитоплазмой. Митозы единичные.

Строма опухоли была представлена нежными тонкими прослойками соединительной ткани. На отдельных участках в строме опухолевого узла из левой доли встречались отложения амилоида. Вблизи и вдали от опухолевых узлов в ткани щитовидной железы были обнаружены многочисленные островки пролиферации С-клеток и признаки очагово-диффузного хронического лимфоцитарного тиреоидита. Макроскопически описанные два узловых образования по нижнему краю железы при гистологическом исследовании оказались лимфатическим узлом с признаками реактивной гиперплазии и тканью паращитовидной железы обычного строения.

Иммуногистохимическое исследование при инкубации срезов опухолевых узлов с антителами к кальцитонину и хромогранину А выявило позитивную реакцию как в цитоплазме опухолевых клеток, так и в клетках в участках С-клеточной гиперплазии (рис 1-в, г). Опухолевые клетки не экспрессировали цитокератины №№ 1, 5, 10, 14, в них также отсутствовал тиреоглобулин. Последний был обнаружен только в цитоплазме тиреоидного эпителия преобладающих фолликулов.

При электронно-микроскопическом исследовании можно было видеть солидные поля клеток полигональной формы, плотно прилежащих друг к другу. Ядра клеток имели округлую или овальную форму с частично конденсированным хроматином. Встречались ядра с инвагинациями ядерной мембраны и грубым хроматином. В цитоплазме опухолевых клеток в различном количестве были выявлены специфические эндокринные гранулы, преимущественно округлой формы. Часть эндокринных гранул имела умеренную электронную плотность с мелкозернистым содержимым и одноконтурную мембрану. Средний диаметр их соответствовал 270 нм. Другие эндокринные гранулы были более темными, гомогенного вида со светлым ореолом и одноконтурной мембраной. Средний диаметр их был равен 120 нм. Цистерны шероховатого эндоплазматического ретикулума были умеренно развиты и, иногда, располагались параллельными рядами. Количество митохондрий варьировало от клетки к клетке со значительным преобладанием в большинстве клеток. Имелись рибосомы, полисомы, пластинчатый комплекс и единичные липидные включения. Между клетками были обнаружены специализированные контакты в виде десмосом. В отдельных участках в цитоплазме опухолевых клеток и в межклеточном пространстве были видны различной длины войлокообразные скопления тонких фибрилл, характерные для амилоида.

Таким образом, электронно-микроскопическая картина соответствовала клеткам, дифференцированным по типу С-клеток щитовидной железы человека.

На основании данных патоморфологического, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследования был поставлен диагноз С-клеточного (медуллярного) рака щитовидной железы, семейная форма, так как, именно она чаще всего сочетается с С-клеточной гиперплазией.

Согласно признанному в настоящее время мнению, больных с семейной формой медуллярного рака щитовидной железы после выявления вышеуказанных генетических нарушений необходимо еще в молодом возрасте подвергать тиреоидэктомии, не дожидаясь клинических проявлений болезни. Данный случай лишней раз демонстрирует правильность данной лечебной тактики и демонстрирует пример отличного взаимодействия между врачами различных специальностей при борьбе с этим серьезным заболеванием – семейным медуллярным раком щитовидной железы.

УДК 616.441:618.2

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)

*В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова, Н.В. Шидловская,
Н.Ф. Башакин, С.А. Витушко, Ж.Ю. Пырсикова*

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии МЗ РФ

В последние годы распространенность тиреоидных заболеваний среди беременных женщин растет, чему, безусловно, способствует постоянно ухудшающаяся экологическая и радиологическая обстановка. Так, количество поступающих в МОНИИАГ беременных с патологией щитовидной железы (ЩЖ), ежегодно увеличивается на 25%, что в значительной степени обусловлено существующим на территории Московской области (МО)

экологическим неблагополучием и, в частности, наличием легкого (центральные и южные районы МО) или умеренного (северные районы МО) йодного дефицита. Последствия йодного дефицита усугубляются наличием в МО большого количества вредных промышленных производств, загрязняющих окружающую среду веществами, замедляющими поступление йода из кровотока в клетки ЩЖ. [Нечаева О.А., 2001]. Кроме того, в МО, где большинство населения проживает в небольших городах и сельской местности, традиционно в питании преобладают продукты местного производства, в т.ч. и с приусадебных участков, которые содержат мало йода и много природных струмогенов. По нашим данным, течение беременности и родов у женщин с диффузным нетоксическим зобом сопровождается повышенной частотой таких осложнений, как самопроизвольный выкидыш (4%), гестоз (7,2%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (34%), дискоординация родовой деятельности (31%), фето-плацентарная недостаточность (18%), угроза прерывания беременности (18%). Данные литературы свидетельствуют также о повышении частоты врожденных пороков развития плода (ВПР) в зонах йодной эндемии [Дедов И.И. и др., 1999]. На фоне недостаточности йода, эндемического зоба и гипотиреоза у матери могут происходить нарушения в формировании мозга ребенка, проявляющиеся в широком диапазоне - от снижения интеллекта легкой степени до тяжелых форм эндемического кретинизма. В то же время, на территории МО проводилось только одно серьезное исследование, посвященное оценке распространенности тиреоидной патологии среди беременных (западный и северо-западные регионы МО) [Нечаева О.А., 2001].

В 2003 году мы провели собственное исследование реальной распространенности тиреоидной патологии среди беременных, в которое были включены 336 женщин из 8 регионов МО на разных сроках гестации. Проводилось УЗИ ЩЖ, оценивалась гормональная функция ЩЖ (ТТГ, свТ3 и свТ4) и определение титра антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Препараты йода (в дозе 50-150 мкг в сутки) принимали только 35% беременных.

При УЗИ патология ЩЖ в целом была выявлена у 15,2% (51/336) беременных. Диффузное увеличение ЩЖ было выявлено у 5,1%. Объем ЩЖ достоверно увеличивался с возрастом ($r_s=0,19$, $p=0,0007$). Распространенность узлового и кистозно-узлового зоба составила 10,7% (36/336). Одиночные узлы или кисты были выявлены у 29 беременных, множественные узлы или кисты у 7 беременных. Следует отметить, что у 4,8% беременных размер узлов превышал 10 мм, что потребовало проведения тонкоигольной пункционной биопсии. Несмотря на то, что большинство обследованных с узловыми формами зоба имели четко пальпируемые узлы, (максимальный размер узла составлял 35x23x29 мм), патология ЩЖ до настоящего обследования была выявлена только у двух беременных.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе беременных с зобом (диффузным или узловым) 41,5% женщин работали на вредном производстве (компьютер, лакокрасочное производство, работа с источниками рентгеновского излучения и СВЧ, ядохимикатами, кислотами и щелочами, работа в горячем цеху и т.д.), тогда как в группе здоровых – только 18,1% женщин. Соответственно, пороки развития плода были выявлены у 9,8% беременных в группе с зобом (деформация позвоночника, косоплоскостность, вентрикуломегалия, гипоплазия мозжечка, пиелозктазия почек), тогда как в группе здоровых – у 4,2%.

При анализе гормонального фона было выявлено, что в течение беременности показатели ТТГ достаточно стабильны, хотя и прослеживается слабая тенденция к повышению их во втором и третьем триместре по сравнению с первым. Напротив, показатели свТ3 и свТ4 в эти же сроки гестации несколько снижаются. Концентрация АТ к ТПО у беременных не менялась в зависимости от срока гестации, и у большинства обследованных (91,7%) не выходила за пределы 10 МЕ/мл. Интересными представляются полученные данные по значениям референсных пределов исследуемых гормонов. Так, у большинства беременных (87,7%) показатели ТТГ колебались в пределах 0,85–1,74 мМЕ/л,

т.е. отклонения индивидуальных показателей от 50-ой П не превышает 38%. Еще более плотно располагаются индивидуальные показатели свТ3 и св.Т4. Так, наибольшее отклонение свТ4 не превышало 14% от 50-ой П, а для свТ3 этот показатель составил всего 10,6%. Биохимические признаки повышенной тиреоидной стимуляции, связанной с ограничением поступления йода ($T3_{св}/T4_{св} > 0,025$), выявлялись почти в 100% наблюдений, в том числе и у беременных, получавших препараты йода в недостаточной дозировке.

Таким образом, высокая частота тиреоидной патологии среди случайно взятой выборки беременных свидетельствуют о необходимости при первом обращении в женскую консультацию (оптимально на прегравидарном этапе) всем женщинам, проживающим в зонах йодного дефицита, проводить УЗИ ЩЖ и определять уровень ТТГ в сыворотке крови, а также рекомендовать ante- и постнатальную йодную профилактику (200 мкг в сутки).

Известно, что заболевания ЩЖ, сопровождающиеся нарушением ее функции, оказывают выраженное отрицательное действие на процессы эмбриогенеза, плацентации, течения беременности и значительно ухудшают перинатальный исход. Беременность, в свою очередь, негативно отражается на течении эндокринной патологии и приводит к срывам компенсаторным процессам.

Течение беременности и перинатальный исход были изучены у 64 женщин с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и 115 женщин с первичным гипотиреозом, наблюдавшихся в МОНИИАГ в 1998- 2003 гг.

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), а также свободных их фракций производилось при помощи набора реагентов для иммуноферментного определения тироксина в сыворотке крови “Тироид-ИФА-тироксин” АОЗТ “Алкор-Био” (г Санкт-Петербург) и набора реагентов для радиоиммунологического исследования FT4, TSH, T3, RIA-gnost AFP СИС-Биоинтернациональ. Определение АТ-ТГ и АТ-ТПО производилось при помощи набора реагентов для иммуноферментного определения антител к микросомальной фракции щитовидной железы и антител к тиреоглобулину в сыворотке крови “ИФА-АТ-МФТ” ЗАО”НВО Иммуно-тех”(г.Москва). Для изучения особенностей функционирования фето-плацентарного комплекса (ФПК) определяли концентрации гормонов в сыворотке крови при помощи набора реагентов для иммуноферментного определения прогестерона, кортизола и альфафето-протеина в сыворотке крови “Стероид-ИФА-прогестерон”, “Стероид-ИФА-кортизол” и “ИФА-АФП”, АОЗТ “Алкор-Био” (г.Санкт-Петербург) и набора реагентов для радиоиммунологического определения в сыворотке крови эстриола (стерон E¹²⁵), фирма “Институт биоорганической химии” (Республика Белоруссия), и плацентарного лактогена (риопл¹²⁵ 1), фирма “Институт биоорганической химии” (Республика Белоруссия). Забор крови в количестве 5-6 мл у всех беременных проводился утром, натощак для исключения влияния на результаты циркадных ритмов некоторых гормонов (кортизол, эстриол). Для объективного анализа гормонального профиля ФПК использовалась перцентильная оценка полученных показателей, что позволяло четко определить степень их отклонения от показателей, характерных для популяции. Популяционные перцентильные кривые были разработаны в отделении перинатологии МОНИИАГ на основании анализа 3500 гормональных показателей.

Состояние плода оценивали по результатам ультразвукового исследования (прибор SSD-650, фирма “Aloka Ko Ltd с датчиком 5 МГц (Япония). С 20 недель беременности проводилось доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода. Начиная с 26-й недели беременности, осуществлялось кардиотокографическое исследование с объективной оценкой показателей мониторинга при помощи фетального монитора, тип “Team Care”, фирма “Oxford”(Великобритания).

При рождении ребенка проводилось полное клиническое обследование, исследование концентрации ТГ и антитиреоидных антител в пуповинной крови, затем на 5-е сутки (у доношенных детей) и на 7-е (у недоношенных) после рождения.

т.е. отклонения индивидуальных показателей от 50-ой П не превышает 38%. Еще более плотно располагаются индивидуальные показатели свТ3 и св.Т4. Так, наибольшее отклонение свТ4 не превышало 14% от 50-ой П, а для свТ3 этот показатель составил всего 10,6%. Биохимические признаки повышенной тиреоидной стимуляции, связанной с ограничением поступления йода ($T3_{св}/T4_{св} > 0,025$), выявлялись почти в 100% наблюдений, в том числе и у беременных, получавших препараты йода в недостаточной дозировке.

Таким образом, высокая частота тиреоидной патологии среди случайно взятой выборки беременных свидетельствуют о необходимости при первом обращении в женскую консультацию (оптимально на прегравидарном этапе) всем женщинам, проживающим в зонах йодного дефицита, проводить УЗИ ЩЖ и определять уровень ТТГ в сыворотке крови, а также рекомендовать ante- и постнатальную йодную профилактику (200 мкг в сутки).

Известно, что заболевания ЩЖ, сопровождающиеся нарушением ее функции, оказывают выраженное отрицательное действие на процессы эмбриогенеза, плацентации, течения беременности и значительно ухудшают перинатальный исход. Беременность, в свою очередь, негативно отражается на течении эндокринной патологии и приводит к срывам компенсаторным процессам.

Течение беременности и перинатальный исход были изучены у 64 женщин с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и 115 женщин с первичным гипотиреозом, наблюдавшихся в МОНИИАГ в 1998- 2003 гг.

Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), а также свободных их фракций производилось при помощи набора реагентов для иммуноферментного определения тироксина в сыворотке крови “Тироид-ИФА-тироксин” АОЗТ “Алкор-Био” (г Санкт-Петербург) и набора реагентов для радиоиммунологического исследования FT4, TSH, T3, RIA-gnost AFP СИС-Биоинтернациональ. Определение АТ-ТГ и АТ-ТПО производилось при помощи набора реагентов для иммуноферментного определения антител к микросомальной фракции щитовидной железы и антител к тиреоглобулину в сыворотке крови “ИФА-АТ-МФТ” ЗАО “НВО Иммуно-тех”(г.Москва). Для изучения особенностей функционирования фето-плацентарного комплекса (ФПК) определяли концентрации гормонов в сыворотке крови при помощи набора реагентов для иммуноферментного определения прогестерона, кортизола и альфафето-протеина в сыворотке крови “Стероид-ИФА-прогестерон”, “Стероид-ИФА-кортизол” и “ИФА-АФП”, АОЗТ “Алкор-Био” (г.Санкт-Петербург) и набора реагентов для радиоиммунологического определения в сыворотке крови эстриола (стерон E^{125}), фирма “Институт биоорганической химии” (Республика Белоруссия), и плацентарного лактогена (риопл 125 1), фирма “Институт биоорганической химии” (Республика Белоруссия). Забор крови в количестве 5-6 мл у всех беременных проводился утром, натощак для исключения влияния на результаты циркадных ритмов некоторых гормонов (кортизол, эстриол). Для объективного анализа гормонального профиля ФПК использовалась перцентильная оценка полученных показателей, что позволяло четко определить степень их отклонения от показателей, характерных для популяции. Популяционные перцентильные кривые были разработаны в отделении перинатологии МОНИИАГ на основании анализа 3500 гормональных показателей.

Состояние плода оценивали по результатам ультразвукового исследования (прибор SSD-650, фирма “Aloka Ko Ltd с датчиком 5 МГц (Япония). С 20 недель беременности проводилось доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода. Начиная с 26-й недели беременности, осуществлялось кардиотокографическое исследование с объективной оценкой показателей мониторинга при помощи фетального монитора, тип “Team Care”, фирма “Oxford”(Великобритания).

При рождении ребенка проводилось полное клиническое обследование, исследование концентрации ТГ и антитиреоидных антител в пуповинной крови, затем на 5-е сутки (у доношенных детей) и на 7-е (у недоношенных) после рождения.

Данные о частоте ДТЗ у беременных разноречивы: от 0,05 до 4 % [Glinoe D. et al., 1990]. Адекватное лечение материнского тиреотоксикоза на любых этапах беременности является решающим для улучшения исхода беременности, как для матери, так и для плода. Применение тиреостатических препаратов у беременных долгое время считалось противопоказанным, и единственными доступными способами лечения были хирургический метод и терапия йодидами, которые, однако, не могли ликвидировать основное патогенетическое звено ДТЗ: выработку тиреоидстимулирующих антител, а также приводили к развитию гипотиреоза и зоба у плода вследствие эффекта Вольфа-Чайкова [Мельниченко Г.А. и др., 1999]. С середины 70-х годов подход к ведению беременных, страдающих тиреотоксикозом, значительно изменился, и в настоящее время общепринятым является медикаментозное лечение тиреостатическими препаратами, направленная на блокирование синтеза, секреции и периферической конверсии тиреоидных гормонов.

Беременные с ДТЗ находились в возрасте от 17 до 42 лет. У 25% женщин беременность протекала на фоне компенсации тиреотоксикоза (1-я группа), у 75% – на фоне де- и субкомпенсации (2-я группа).

Все беременные получали тиреостатическую терапию (тиамазол, мерказолил, пропилцил) с момента установления диагноза, трем больным во время беременности была произведена субтотальная резекция ЩЖ в 3, 8, и в 26 нед с последующей коррекцией послеоперационного гипотиреоза L-тироксином. Побочных эффектов терапии не было.

У большинства женщин, страдающих ДТЗ, беременность имела осложненное течение. Тем не менее, степень компенсации тиреотоксикоза до наступления беременности и в течение всего процесса гестации оказывала существенное влияние на частоту и тяжесть осложнений беременности. Так, угроза прерывания беременности в ранние сроки беременности отмечалась у 33,3% пациенток 1-й группы и у 40% пациенток 2-й группы, что может быть связано с отрицательным влиянием избытка тиреоидных гормонов и повышенной концентрации антитиреоидных антител на процессы имплантации и дальнейшее развитие плодного яйца.

Ранний токсикоз наблюдался у 33,3% пациенток в 1-й группе и у 46% во 2-й группе, причем его развитие обычно совпадало с периодом обострения основного заболевания, что можно связать как с изменениями в центральной нервной системе и обменными нарушениями, свойственными данному заболеванию, так и с «ГТГ-подобным» влиянием хорионического гонадотропина [Шехтман М.М. 1999; Шидловская Н.В. и др., 2003].

Проявления ФПН отмечены у 50% беременных 1-й группы в виде нестабильной функции ФПК, у остальных функция ФПК была нормальной.

Во 2-й группе в подавляющем большинстве наблюдений – у 85,7% пациенток отмечено наличие ФПН, причем у 33,3% беременных имелись признаки первичной плацентарной недостаточности, изначально по типу истощения функции плаценты, более чем у половины беременных выявлена нестабильность и напряжение функции ФПК, нормальное функционирование ФПК отмечено лишь у 16,6% беременных с декомпенсированным течением заболевания.

Первичная ФПН отмечалась только у пациенток 2-й группы – в 26,6% случаях. По нашему мнению, возможными причинами развития первичной ФПН у пациенток с ДТЗ могут быть нарушения менструального цикла (дефицит прогестерона) на фоне длительно текущего декомпенсированного тиреотоксикоза, отрицательное действие избытка тироксина на процессы плацентации, ухудшение соматического состояния матери (дефицит веса, сердечно-сосудистые нарушения), хроническая тканевая гипоксия матери и нарушения аутоиммунитета. Заслуживает внимание тот факт, что первичная ФПН часто сочеталась с нарушениями локализации плаценты. Так, низкая плацентация была выявлена у 33,3% беременных из 2-й группы, в том числе у 1 беременной отмечалось полное предлежание плаценты. У беременных 1-й группы отклонений в локализации плаценты не было.

Частота возникновения гестоза практически не отличалась в группах и составила 56,3% в 1-й и 62,5% во 2-й группе. Однако гестозы средней и тяжелой степени имели место во 2-й группе - 16,6%, в том числе в 2-х наблюдениях произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Причем, начало гестоза легкой и средней степени приходилось на конец 3-го триместра беременности (35-39 недель), а симптомы гестоза средней и тяжелой степени у беременных 2-й группы выявлялись, начиная с 18-24 недель беременности.

Досрочное оперативное родоразрешение в связи с тяжелым гестозом произведено 10,4% пациенткам 2-й группы, в то время как все беременные 1-й группы были родоразрешены в срок, из них 19% произведено кесарево сечение по акушерским показаниям.

Самопроизвольные роды произошли у 72,3% пациенток, оперативным путем родоразрешены 27,7% беременных 2-й группы: кесарево сечение произведено в 11 наблюдениях, в 1 случае применены выходные акушерские щипцы в связи с миопией высокой степени, в 1 случае выполнена плодоразрушающая операция в связи с антенатальной гибелью плода. Основными показаниями к абдоминальному родоразрешению послужили наличие тяжелого гестоза и ФПН у 5 беременных, в том числе в двух случаях произошла отслойка плаценты. Длительная перидуральная анестезия была применена у 16% рожениц (как для обезболивания при оперативном родоразрешении, так и для профилактики тиреотоксического криза при недостаточно хорошей компенсации заболевания).

Несмотря на то, что по литературным данным, [Шехтман М.М., 1999] у беременных с данной экстрагенитальной патологией часто отмечаются быстрые или стремительные роды за счет высокого уровня метаболических процессов, быстрое течение родов было отмечено только у двух пациенток из 2-й группы, что, возможно, связано с хорошей компенсацией тиреотоксикоза к моменту родов у большинства пациенток.

Детям от матерей с ДТЗ, помимо общеклинического обследования, проводились исследования гормонального статуса (ТТГ, Т3, Т4, АТ-ТПО) в динамике (в пуповинной крови, 5 сутки, 1 мес, 4-6 мес), нейросонография, катамнестическое наблюдение.

Несмотря на недостаточно большой объем наблюдений, следует отметить высокий показатель перинатальной смертности – 31% (2 ребенка: 1 – антенатально, прогрессирующая ФПН на фоне декомпенсированного течения тиреотоксикоза при позднем обращении женщины, 1 – интранатально, преждевременная отслойка плаценты на фоне тяжелого сочетанного гестоза). В остальных случаях беременность и роды протекали при субкомпенсированном или полностью компенсированном течении тиреотоксикоза.

В структуре заболеваемости родившихся живыми новорожденных ведущие места занимали внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении – 23,5% и задержка внутриутробного развития и гипотрофия – 29,4%, что превышает аналогичные показатели в целом для детей, родившихся в МОНИИАГ в 1999-2003 гг. в 2 с лишним раза. На фоне проводимой стандартной терапии у большинства этих новорожденных ранний неонатальный период протекал относительно благоприятно, что позволило их выписать на 4-9 сутки жизни домой. Перевод на второй этап выхаживания потребовался только 5 детям, из них 4 – недоношенные с массой менее 2000г с проявлениями респираторного дистресс-синдрома на фоне частичных ателектазов легких и перинатальным гипоксическим поражением ЦНС различной степени тяжести.

При катамнестическом наблюдении на первом году жизни проявления перинатальной энцефалопатии различной степени тяжести (от синдрома мышечной дистонии до гипертензионно-гидроцефального синдрома), требовавшие лечения у невропатолога, выявлены у 12%. ВПР выявлены у 9,8%, что выше популяционных значений. У одного ребенка диагностирована врожденная генетическая патология нервной системы с выраженной задержкой психомоторного развития, у остальных – кавернозная гемангиома передней брюшной стенки с прогрессирующим ростом, требующая хирургической коррекции, дисплазия тазобедренных суставов, шестипалость, парааурикулярная гиперплазия кожи. Матери этих детей получали как пропицил, так и мерказолил, ранние сроки беременности

у всех пациенток протекали на фоне декомпенсации основного заболевания.

Повышенный уровень ТТГ (более 20,0 мкМЕ/мл) отмечался у 8 детей в пуповинной крови, из них у двух он сохранялся и на 5-е сутки жизни (один ребенок в удовлетворительном состоянии, второй – с задержкой внутриутробного развития и асфиксией средней тяжести при рождении). При этом 6 из 8 матерей получали пропицил, а 2 – мерказолил. При повторном определении гормонального профиля в возрасте 1-2 месяцев у этих детей показатели как ТТГ, так и Т3 и Т4 были в пределах возрастной нормы, что позволило расценить изменения в раннем неонатальном периоде, как транзиторные.

Повышенный уровень Т4 (более 190,0 нмоль/л или более 40,0 пмоль/л для свободного Т4) в раннем неонатальном периоде выявлен у 11 новорожденных, из них у 9 матери получали пропицил, а у 2 – мерказолил. При динамическом лабораторном контроле уровень повышенного Т4 снижался до нормативных значений. У детей, наблюдавшихся в возрасте от 1 месяца до 1 года клинических проявлений ни гипотиреоза, ни тиреотоксикоза выявлено не было.

У 14 новорожденных определялся высокий титр АТ-ТПО (более 100 мЕ/мл), из них у 9 – матери получали пропицил, у 2 – мерказолил, у 3 – тиреостатики не получали (находились в ремиссии). К 3-6 месячному возрасту уровень АТ-ТПО существенно снижался, что, по-видимому, свидетельствует о преимущественно трансплацентарном их переносе от матери к плоду. Следует отметить, что у ребенка с максимально высоким уровнем АТ-ТПО (1000 мЕ/мл на 6 сутки жизни) в дальнейшем (в 4 мес) выявлен гипертензионно-гидроцефальный синдром, подтвержденный данными УЗИ.

У детей не выявлено отрицательного влияния грудного вскармливания на фоне приема средних терапевтических доз тиреостатических препаратов (50-100 мг/сут пропицила и 2,5 – 10 мг/сут мерказолила). Не установлено достоверной разницы для исхода родов и течения неонатального периода при терапии различными препаратами (мерказолил, пропицил).

Среди пациенток со **сниженной функцией ЩЖ** послеоперационный гипотиреоз имел место у 49,1% беременных, (в т.ч. после оперативного лечения по поводу рака ЩЖ - у 10 беременных), у 41,5% беременных выявлен хронический аутоиммунный тиреоидит, врожденным гипотиреозом страдали 6,4% пациенток, в одном наблюдении имелся синдром Шмидта (аутоиммунный полигландулярный синдром). Все беременные получали заместительную гормональную терапию L-тироксином в дозе от 25 до 250 мкг.

Проявления ФПН отмечены у 70% беременных, в том числе первичная ФПН развилась в 6,5% наблюдений. Ранний токсикоз имел место у 33% беременной, анемия - в 66% наблюдениях, угроза прерывания беременности в различные сроки гестации – у 62% пациенток. В 6,4% наблюдениях отмечена низкая локализация плаценты. Течение беременности осложнилось гестозом у 11,2% пациенток, в том числе тяжелым - у одной беременной. Эта беременная поступила в отделение интенсивной терапии по поводу тяжелого гестоза на фоне гипотиреоза.

Срочные самопроизвольные роды произошли в 85,4% наблюдений, оперативным путем родоразрешены 12,9% беременных. Показаниями к кесареву сечению послужили стойкие аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции - в 37,5% наблюдениях, наличие рубца на матке при отягощенном акушерском анамнезе - у 18,7% беременных, пожилой возраст первородящей - в 8,7% наблюдениях, наличие тазового предлежания плода при наличии ФПН - в 12,5% наблюдениях, клинически узкий таз - в 6,25 % случаев. В одном наблюдении произведено оперативное родоразрешение путем наложения полостных акушерских щипцов в связи с острой гипоксией плода.

Масса детей при рождении колебалась от 1700 до 4510 г. Из них крупных (более 4000г) было 6,8% (общие данные по МОНИИАГ – 5,4 – 6,5%). Маловесными к сроку гестации на момент родоразрешения родилось 13,7%, что несколько выше, чем среднегодовые показатели по МОНИИАГ (9,8 – 12,5%). Частота ante- и интранатальной гипоксии и асфиксии среди данного контингента новорожденных составила 19,6%, что почти в

2 раза превышает цифры по клинике в целом (8,2 – 10,7%). Из них 75% детей потребовался перевод на второй этап выхаживания в связи с сохраняющимися к 5-6 суткам жизни симптомами гипоксически-ишемического повреждения ЦНС в сочетании с другой патологией.

Особого внимания заслуживает высокая частота ВПР у новорожденных от матерей с гипотиреозом, которая составила в нашем наблюдении 10,3% при среднегодовых данных по МОНИИАГ за последние годы в пределах 2,9 – 7,4%. Наиболее часто встречались аномалии мочеполовой системы – 5 детей (мультикистоз почки, пиелэктазия, гипоспадия) и скелета - 4 ребенка. У 1 ребенка выявлены врожденные кисты головного мозга, у 1 – болезнь Дауна, у 1- болезнь Гиршпрунга. Следует отметить, что у двух женщин имелось рождение детей с болезнью Дауна в анамнезе, таким образом, частота этой хромосомной патологии составила у данного контингента 1:37, что значительно выше, чем в популяции в целом (1:700).

Клинических и лабораторных данных за врожденный гипотиреоз у детей в периоде новорожденности выявлено не было. У двух пациентов отмечалось небольшое транзиторное повышение уровня ТТГ на 5-7 сутки жизни, нормализовавшееся при ретесте в 1 мес. У 6 детей при рождении имелось высокое содержание АТ-ТПО в крови, уменьшавшееся при контроле их в динамике, что, по-видимому, свидетельствует об их трансплацентарном переносе. При катамнестическом наблюдении 47 детей в возрасте от 1 до 10 месяцев данных за патологию ЩЖ не выявлено. Частота неврологических и соматических нарушений не превышала популяционных. У 3-х детей в возрасте 1-2 месяцев отмечено появление гемангиом различной локализации, у 1 – гидроцефального синдрома. У детей не выявлено осложнений, связанных с кормлением грудью матери, получающими L-Тироксин в дозе 50-150 мкг/сутки.

Таким образом, нарушение функции ЩЖ, особенно недостаточно хорошо компенсированное на момент наступления беременности, приводит к существенно большему, по сравнению с популяционным, проценту гестационных осложнений, рождения детей в состоянии асфиксии, с задержкой внутриутробного развития, ВПР, транзиторными гормональными нарушениями, что увеличивает у них риск перинатальных неврологических осложнений и формирования органической и функциональной патологии ЦНС в раннем детском возрасте. Наибольший риск перинатальной смертности имеют женщины с декомпенсированным к моменту наступления беременности течением тиреотоксикоза, даже назначение в данной ситуации максимально допустимых доз тиреостатиков не гарантирует благоприятного прогноза для плода и новорожденного.

Данная проблема требует разработки комплекса профилактических и лечебных мероприятий, направленных на своевременное выявление и коррекцию нарушений функции ЩЖ и сопутствующей патологии у беременных, выбора оптимальной тактики ведения раннего неонатального периода у новорожденных, определение показаний для дополнительного контроля у них уровня тиреоидных гормонов и показателей аутоиммунитета, объема и сроков диспансерного наблюдения за детьми первого года жизни с риском формирования неврологической патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. «Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика)» методическое пособие 1999 г. С.29 . .
2. Мельниченко Г.А. и соавторы, “ Заболевание щитовидной железы и беременность”, РМЖ, 1999, № 3.
3. Нечаева О.А. Распространенность зоба и состояние йодной обеспеченности взрослых и детей школьного возраста Московской области. Автор. Дисс. к.м.н. М, 2001.
4. Шидловская Н.В., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. и др. Беременность при гипер- и гипотиреозе //Актуальные проблемы акушерства и гинекологии и перспективы их решения в Московской области (сборник научных трудов), Москва, «МЕДпресс-информ», 2003, с.62-67.
5. Шехтман М.М. “Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных”. Изд. “Триада –Х”, Москва, 1999 г стр. 694-718.
6. Glinoe D. Maternal and neonatal thyroid function in mild iodine deficiency // In: The thyroid and iodine.- Stuttgart, New-York – 1996.- P.123-127.

«МЕЛКИЕ УЗЕЛКИ» В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ (МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ)

В.И. Даниленко¹, А.А. Филин¹, А.С. Ягубов²

¹Воронежская медицинская академия, кафедра патологической анатомии;
²ОНЦ РАМН, Москва.

С появлением новых методов диагностики, проявилась группа больных с мелкими (менее 10 мм) узелками (МУ) в щитовидной железе (ЩЖ). Клинически не проявляющие себя «узловатые образования» обнаруживаются в щитовидной железе у 30 - 50% обследованных с помощью УЗИ или при аутопсиях [3, 4]. Некоторые исследователи [1, 2] считают, что для ответственного выбора метода лечения латентной патологии ЩЖ, необходима тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Развитие УЗИ высокого разрешения позволяет проводить прицельные ТАБ из разных отделов МУ ЩЖ. Учитывая это, мы решили выяснить, какие особенности пространственной организации «мелких узлов» ЩЖ следует учитывать при проведении прицельных тонкоигольных аспирационных биопсий.

Материалом работы служили секционные наблюдения - 51 случай без клинико-лабораторных признаков поражения органов эндокринной системы. Средний возраст умерших - 58,9±11 лет. Щитовидные железы после фиксации в формалине рассекались на серии гистотопографических срезов, которые окрашивались гематоксилином Вейгерта. После изучения серий срезов под стереомикроскопом в 38 случаях из 51 найдено 167 «мелких узелков» ЩЖ. Особенности их пространственной организации уточняли с помощью трехмерных реконструкций (3D MAX-5) и морфометрии по оцифрованным изображениям (Adobe Photoshop 7.0).

Из 167 не раковых «узелков» 3 оказались раковыми. Не раковые «узелки» как правило множественные (4,4±2,8 штук на случай); относительно мелкие (3,8±1,96 мм), часто наслаиваются друг на друга, образуя конгломераты. Большинство «мелких» фокусов латентного не ракового роста в щитовидной железе (72±8,3%), были пространственно организованы по типу «радиальных рубцов» (в молочной железе подобные фокусы роста описаны как «розетки Сэмба»).

Феномен радиально-лучевой симметризации, как признак не ракового роста, даже в самых маленьких «узелках» нагляден только на удачных центральных сечениях (рис 1).

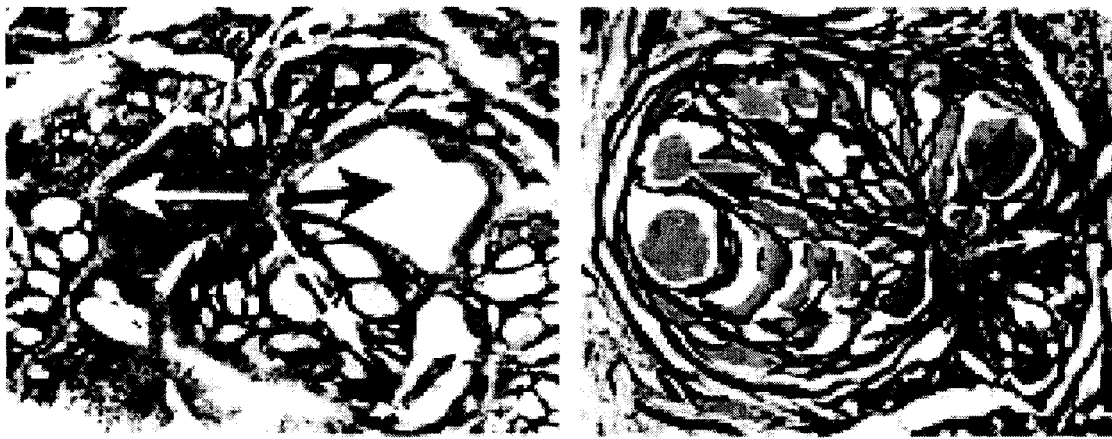


Рис 1: Радиально-лучевая симметризация - как признак не ракового роста «узелков» в щитовидной железе.



Продолжение рис. 1.

От центра к периферии не раковых узелков нарастает разнообразие и зрелость фолликулов.

В более крупных «узелках» не ракового роста лучевая симметризация проявляется только при трехмерных реконструкциях (рис 2).

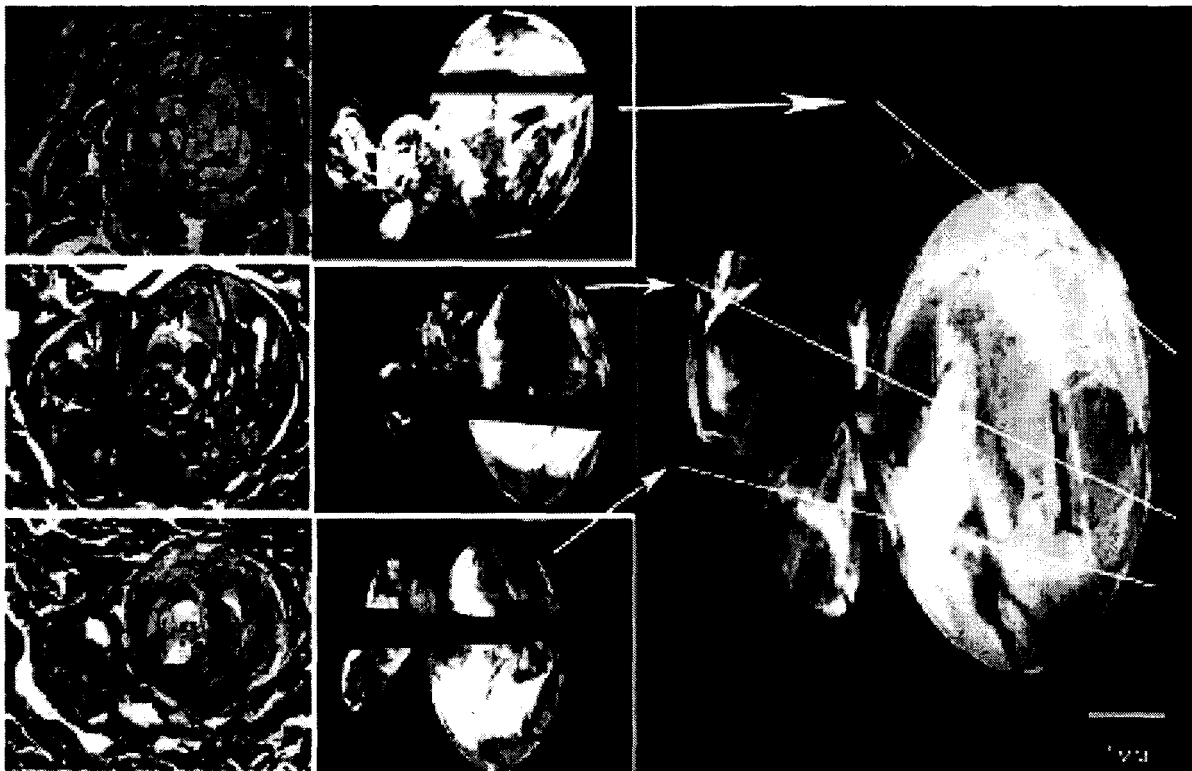


Рис.2. Трехмерная реконструкция организации неракового «мелкого узелка» в щитовидной железе.

Именно трехмерные реконструкции позволили выяснить, что внешне различные патологические структуры (кисты, папиллы, «аденомы» и др.) возникают в очагах не ракового роста однотипно. Зоны их активного роста всегда находятся у центров «мелких узелков», а к периферии «узелков» дифференцировка новообразующихся структур возрастает (рис.1).

Фокусы ракового роста в нашем материале были крупнее ($6,7 \pm 1,6$ мм), чем не раковые «узелки». Пространственно раковые «узелки» отличались концентрично сферической

симметрией и ячеистым строением. У центров очагов ракового роста ячеистые зоны всегда

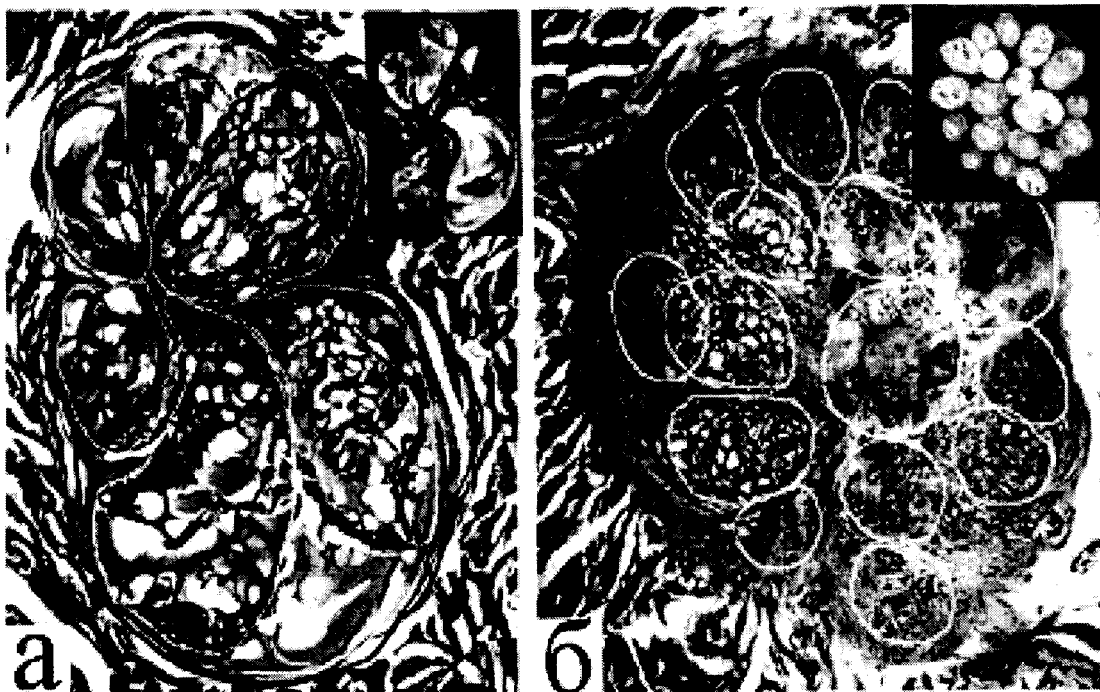


Рис. 3. Отличия в организации не раковых (а) и раковых (б) «мелких узелков» в щитовидной железе.
а)- радиально-лучевая симметризация, рост от центра «узелка» к его периферии;
б)- концентрично-сферическая организация, дистрофия и некроз в центре, активной рост по периферии «узелка».

состояли из тканевых структур с явными признаками дистрофии и некроза. На периферии раковых «узелков» располагались тканевые структуры с картинами активной пролиферации (рис. 3).

Полученные данные показывают, что основная масса «мелких узелков» в щитовидной железе является ранними стадиями развития фокусов узловой гиперплазии. Очаги ракового роста имеют принципиально иную пространственную организацию. Эти особенности нужно учитывать при производстве тонкоигольных пункционных биопсий и морфологической диагностике характера «мелких узелков» в щитовидной железе.

Литература:

1. Кузнецов Н.С. Лечение и профилактика эутиреоидного зоба //Н.С.Кузнецов //Материалы городской конференции эндокринологов.- Москва, 1997.- С.152.
2. Александров Ю.К. Система раннего активного выявления, хирургического лечения и реабилитации больных с узловым зобом в эндемическом очаге: Автореф. дисс... д-ра мед. наук /Ю.К. Александров; Москва, 1997.
3. Ashcraft MW, Van Herle AJ: Management of thyroid nodules. II: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. //Head Neck Surg 3: 297-322, 1981
4. Burch HB: Evaluation and management of solid thyroid nodule. // Endocrinol Metab Clin North Am 24: 663-703, 1995.

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ЭНДЕМИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(анализ аутопсийных данных и нейрокогнитивного статуса)**

Т.В. Павлова, Л.А. Павлова, Е.Е. Казакова

Изучение влияния эндокринопатий на морфофункциональные особенности головного мозга приобретает все большее клиническое и фундаментальное значение. По данным И.Б. Галант и М.П. Чернухиной [4], у больных «тиреотоксическим энцефалитом» ими были обнаружены гиперемия, стаз и тромбы в сосудах головного мозга, пролиферация клеток капилляров, перерождение клеток Пуркинье, их убыль, превращение в клетки – тени. Такие же изменения имелись в клетках подкорковых узлов. Ф.А. Айзенштейн [4] сообщил о значительных изменениях дегенеративного характера в клеточных элементах головного и спинного мозга, которые он наблюдал у умерших от тиреотоксикоза больных. Б.Н. Могильницкий указал на повышение проницаемости капилляров головного мозга при тиреотоксикозе, показал, что при данном заболевании это – постоянное явление [4]. С.П. Боткин полагал, что нарушения со стороны вазомоторного аппарата и тонуса артерий вынуждают допустить наличие возбуждения симпатической нервной системы при тиреотоксикозе, но что место поражения правильнее искать в центральных вазомоторных аппаратах [4]. В настоящий момент количество подобных работ уменьшилось. Среди разных причин это может объясниться улучшением диагностики и лечения и, следовательно, редкими церебральными инфарктами и падением смертности при них.

Отдельный интерес представляют функциональные особенности головного мозга, при этом проблема исследования феноменологии высших психических функций при различных эндокринопатиях во многом остается «белым пятном» в изучении когнитивных функций при соматических расстройствах. Объективные характеристики когнитивного дефицита и компенсаторных возможностей у больных практически не изучены. Кроме того, во многом остаются неясными вопросы феноменологии и возможных топических особенностей нарушений высших психических функций при патологии щитовидной железы.

Целью настоящей работы явилось изучение аутопсийного материала и нейрокогнитивного статуса пациентов, страдающих диффузным тиреотоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом, как нозологическими формами патологии щитовидной железы, в которых по литературным данным показана эндемическая заинтересованность [2].

Материалы и методы

Обследовано 65 пациентов, страдающих диффузным тиреотоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. Диагноз устанавливали на основании клинических критериев, разработанных Дедовым И.И. [1], положений МКБ-10 [3]. Кроме того, учитывали результаты исследований биохимического и электролитного состава крови и мочи, проводили ультразвуковое исследование щитовидной железы, при наличии показаний тонкоигольчатую биопсию щитовидной железы по стандартным методикам.

Были учтены следующие критерии выбора обследуемых. Все пациенты были в возрасте от 18 до 50 лет. Пациенты были обоего пола, неотягощенные иной (помимо эндокринной) соматической и неврологической патологией. Все больные прошли неврологический осмотр, нейропсихологическое исследование. Протокол исследования включал паспортные данные об испытуемом, наличие или отсутствие в семье испытуемого леворуких, наличие или отсутствие раннего заболевания мозга и его проявлений, наличие или отсутствие тенденции писать и/или рисовать зеркально, ориентировка в правом – левом, запоминание местности. Батарея нейропсихологических методик включала традиционные субтесты для исследований гнозиса, праксиса, памяти, мышления, речи и внимания. Учитывались профиль и уровень образования обследуемых. Оценка результатов исследова-

ния состояла в определении нормального или нарушенного выполнения задания, а также степени этих нарушений от 0 до 3.

Кроме того, приведено изучение данных патологоанатомических протоколов за 1993-2003 гг. Областного патологоанатомического бюро г. Белгорода.

Таблица

Демографические характеристики больных, включенных в исследование

Характеристика	Диффузный тиреотоксический зоб	Аутоиммунный тиреоидит
п	50	15
Пол (м\ж)	5/1	7/2
Возраст (годы)	40,3± 9,1	39,2±7,8

Результаты и обсуждение

Все обследованные были активны, самостоятельны в повседневной жизни и адаптированы в социальной сфере. Характерной чертой является полиморфизм выявленных симптомов. При определении результирующего балла у каждого обследуемого степень нейрокогнитивных расстройств находится в пределах легкой. Интерес при этом представляют их феноменологические особенности. Тем не менее, их можно объединить в три группы на основе синдрообразующих радикалов в виде нарушенных нейропсихологических факторов. Результаты нейропсихологического исследования представлены на рис. 2.

В первую группу симптомов вошли нарушения психических функций, связанные с фактором динамической интегративной организации психической деятельности. К таким нарушенным функциям относятся внимание, счет, динамические составляющие речи, динамический праксис, объем текущего запоминания и память на прошлые знания. Обращает на себя внимание нейродинамический синдром в виде явлений «инертности на входе и выходе», преуменьшение реального времени обследования, неуверенности выполнения неустойчивость программы в счете и прочее. Некоторые задания выполнялись излишне поспешно, иногда без достаточного усвоения условий (пробы на определение динамического праксиса, двуручного постукивания), с элементами эхопраксии (определяемыми, в частности в пробе Хэда), а также «зеркального» выполнения ряда проб. Обращаясь к диаграмме, видно, что наиболее уязвимые (как по частоте встречаемости, так и по степени выраженности нарушений) звенья в психической деятельности больных с эндокринопатиями щитовидной железы выявлены в этой сфере.

Трудности построения речевого высказывания периодически проявились в пробе на пересказ рассказа. Некоторые пациенты сами отмечали трудности выражения своих мыслей, особенно при интерпретации пословиц или составлении рассказов. Некоторые обследуемые демонстрируют отсутствие логической трактовки конфликтной картины, легкое снижение произвольного запоминания. У небольшой части больных выявлены различные варианты пробы на реципрокное торможение («шаговость» при выполнении пробы и т.д.). Нарушения памяти у отдельных пациентов представлены легким снижением произвольного запоминания, некоторое ухудшение слухо - речевой памяти после гоминимной и гетеронимной паузы, привнесения (по фонетическому и семантическому признаку).

Третий симптомокомплекс нарушений ВПФ представлен изменениями, ранее описанными при нарушениях правой теменной области. Сюда нами отнесены практические расстройства. При определении праксиса позы выявлены нарушения от легкого изменения программы действия, в начале «вработывания» до выраженных нарушений, в ряде случаев – с негрубой латерализацией (поиск позы, зеркальность выполнения). Пространственный праксис: частые ошибки по зеркальному типу (проба Хэда) от легкой степени выраженности с самостоятельной коррекцией ошибок до выполнения пробы по «зеркальному типу». В пробах на динамический праксис – упрощение программы, изменение позы, в усложненных пробах на двуручное постукивание при самостоятельном воспроизведении ритма и повторе сложного ритма в ряде случаев – распад программы.

Кроме того, определяется ряд негрубо выраженных гностических изменений. Изменения слухового гнозиса замечены преимущественно в виде недостаточной оценки ритмических структур (в сторону уменьшения количества ударов), нарушения зрительного замечены в виде единичных ошибок чаще в усложненных пробах (фигуры Попельрейтера), элементы фрагментарного восприятия. Характерны ошибки при копировании и в пробах с «часами» по типу ± 5 минут. В целом ряде случаев замечены оптико - пространственные нарушения восприятия и воспроизведения конфигураций (при рисовании, копировании, в пробах на зрительную память).

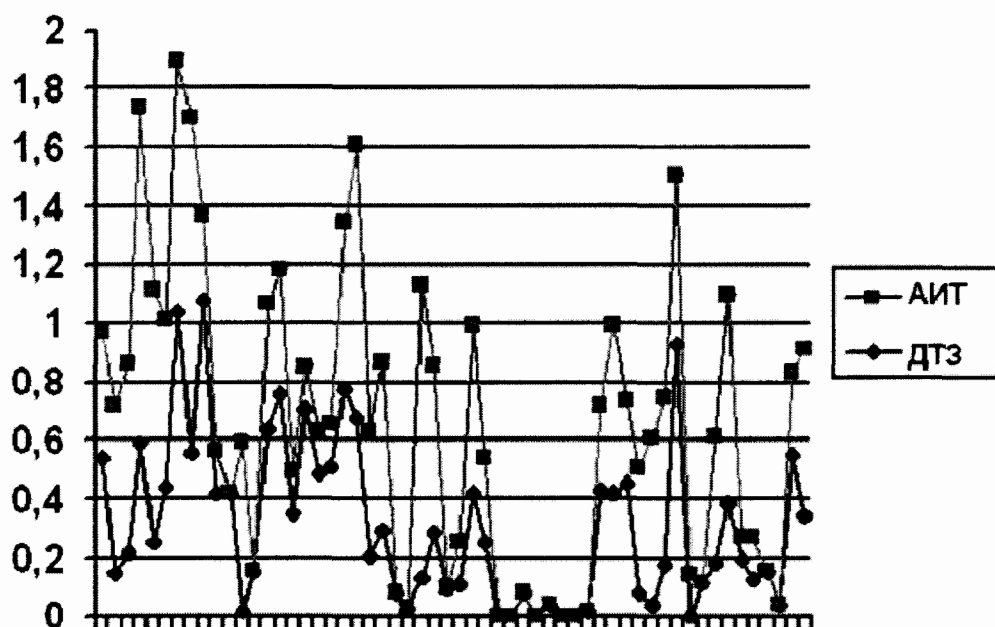
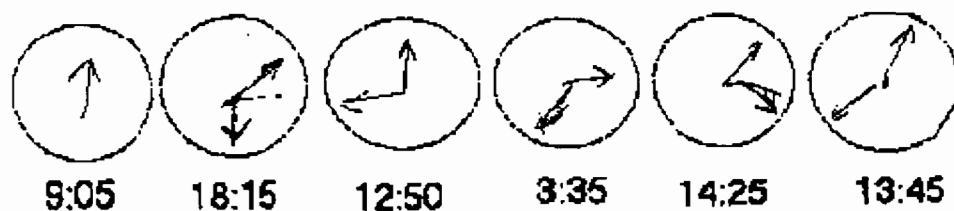


Рис. 2. Усредненный нейропсихологический профиль пациентов, страдающих АИТ и ДТЗ.

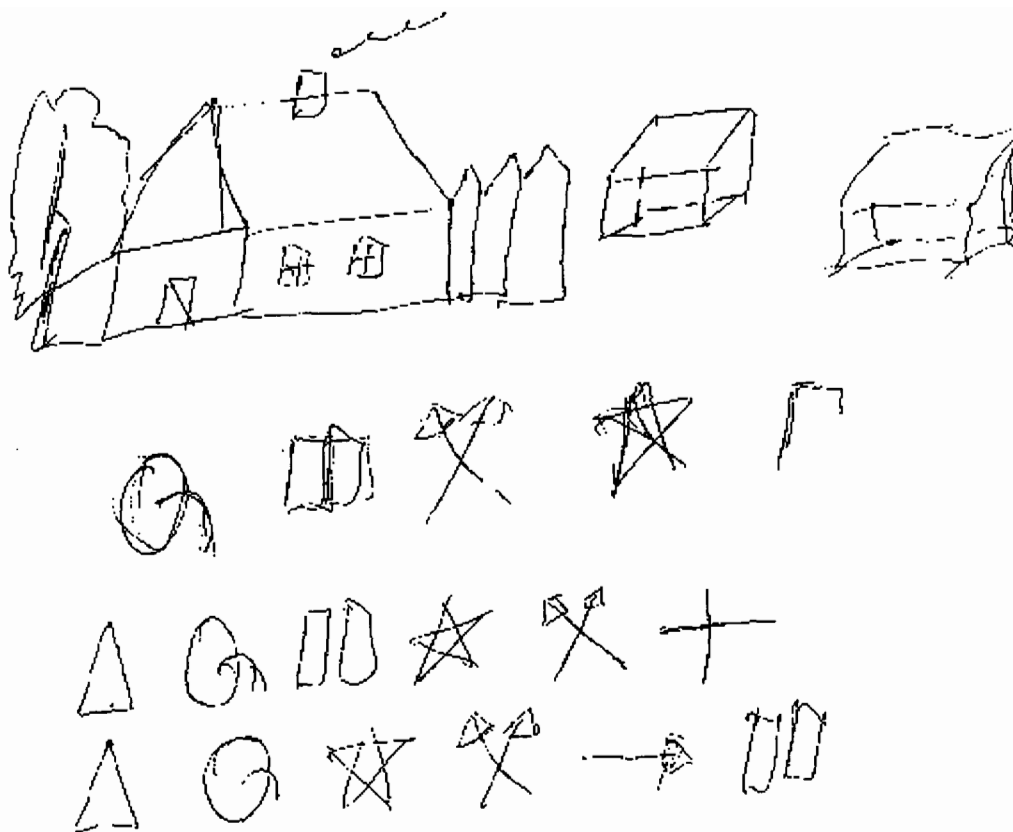
Как видно из приведенной диаграммы, общая направленность нейропсихологических изменений по исследуемым группам совпадает.

Пример: пациентка П.А.А., 46 лет, образование – 10 классов, страдающая диффузным тиреотоксическим зобом 1ст. Показано самостоятельное выставление стрелок на «немом» циферблате часов, определение времени, срисовывание фигур по заданному образцу, запоминание серии фигур.



Часы по заданному образцу

9:10, 7:20, 3:35 (в образце - 4:35), 9:15 (в образце - 10:10),
8:45 (в образце 8:50), 4:15 (в образце - 4:10), 1:50



Таким образом, выявленный нейропсихологический синдром преимущественно представлен изменениями, описанными как нарушения лобной (преимущественно левой) и правой теменной области на фоне нейродинамических изменений.

При изучении гистологического материала, полученного при аутопсиях женщин (преобладающее количество) в случаях, когда патология щитовидной железы выходила на первое место, нами было показано, что, несмотря на достаточно молодой возраст умерших, дегенеративные изменения головного мозга были выражены в большей степени, чем в секционных случаях без патологии щитовидной железы. Эти изменения в первую очередь касались патологии сосудов и проявлялись как в склеротических изменениях части из них, что, безусловно, способствовало ишемизации ткани, так и в развитии полнокровия, стаза, СЛАДЖа и даже тромбоза капилляров. Здесь достаточно выражен отек тканей. Трактовка изменений в нейронах вызывает определенные затруднения. Однако больше складывается впечатление о большей их поврежденности, чем в материалах вскрытий аналогичных возрастных и половых групп, не страдающих патологией щитовидной железы.

Таким образом, ряд признаков может свидетельствовать о хроническом процессе в веществе мозга: выраженное полнокровие вещества мозга, наличие дегенеративных сосудов, капилляров с нитями фибрина и плазмы. Кроме того, обращает на себя внимание наличие сосудов в начале тромботического процесса, клетки в них выстроились по периферии. Складывающаяся при этом картина делает возможным рекомендовать выделение соответствующей нозологической формы повреждения головного мозга при патологии щитовидной железы.

Представляется интересным дальнейшее обсуждение динамики церебральных расстройств при эндокринопатиях щитовидной железы с целью выделения синдромов органических расстройств и \ или отдельных нозологических форм.

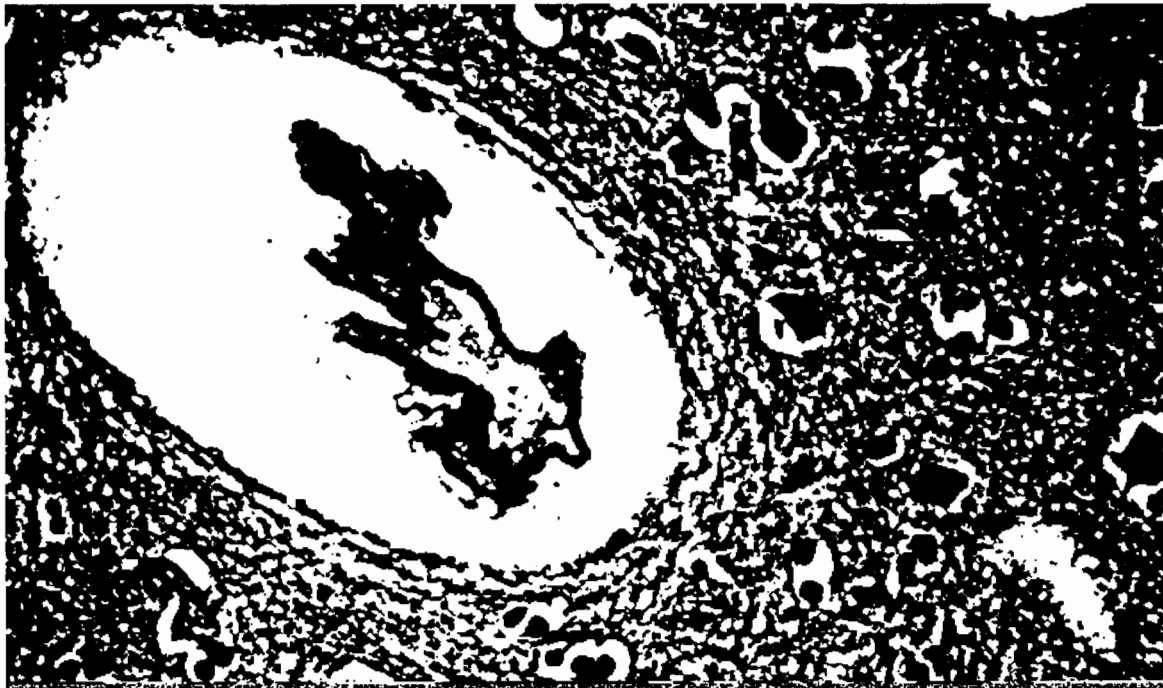


Рис. 3. Фрагмент коры головного мозга при вскрытии пациента, умершего от гипотиреодной комы. Определяется перикапиллярный и перицеллюлярный отек. Сосуды спавшиеся, дегенеративно изменены. В части сосудов – определяются тромбы. В крупных сосудах стаз началом тромбообразования. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 100

Список использованной литературы.

1. Дедов, И.И. Эндемический зоб. Проблемы и решения / И.И. Дедов, О.Н. Юденич, Г.А. Герасимов, Н.П. Смирнов // Проблемы эндокринологии. – 1992. - №3. – С. 6 – 15.
2. Кандрор, В.И. Эутиреоидный зоб: аутоиммунный компонент патогенеза. / Кандрор В.И. // Проблемы эндокринологии. – 1988. - №1. – С.34 – 40.
3. Международная классификация болезней (МКБ-10). Ст. - Петербург: ВОЗ, 1994 – 697с.
4. Хавин, И.Б. Болезни щитовидной железы / И.Б. Хавин, О.В. Николоев - М.: МЕДГИЗ, 1961. – 252с.

УДК 616.441-006

ОНКОЦИТЫ И ОНКОЦИТОМЫ

Н.Т. Райхлин, Е.А. Смирнова

Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н.Блохина РАМН (Москва)

В конце 20-х годов прошлого века немецкий патолог Гамперль, работая в то время на кафедре патологической анатомии I Московского Медицинского Института у А.И.Абрикосова, обнаружил в пищеводе среди эпителия слизеобразующих желез особые крупные с зернистой эозинофильной протоплазмой клетки, которые он назвал онкоцитами от греческого слова «онкустай», что значит «надутые».

Впоследствии онкоциты были найдены во многих органах: желудочно-кишечном тракте, слюнных железах, щитовидной и паращитовидной железах, гипофизе, трахее, легких, гортани, поджелудочной железе, почках, надпочечнике и т.д., что дало право говорить об их очень широком распространении в организме.

Большинство исследователей, касавшиеся проблемы онкоцитов, считают, что это дефектные, дистрофически измененные, погибающие клетки экскреторных ходов и ацинусов желез данного органа. До последнего времени считалось, что онкоциты не обладают какой-либо функцией, они расценивались как афункциональные клетки, появление которых свидетельствует об инволюции и старении органа.

Однако, в серии работ, проведенных нами ранее, было установлено, что клетки Ашкинази (или Гюртля, что не совсем точно, но более принято), являющиеся онкоцитами щитовидной железы, а также онкоциты в других органах – слюнных железах, гортани, легких, пищеводе обладают очень высокой активностью ферментов цикла Кребса (сукцинат-, малат- и цитрат дегидрогеназы), гликолиза (лактат- и альфа-глицерофосфат дегидрогеназа), пентозного цикла (глюкозо-6-фосфат- и 6-фосфоглюконат дегидрогеназы), синтеза аминокислот (глутамат дегидрофосфоглюконат дегидрогеназа), транспорта электронов (НАД- и НАД-Н-диафоразы), обмена биогенных аминов (моноаминоксидаза) и ряда других энзимов. Кроме того, что особенно важно, в онкоцитах различных органов и онкоцитомах нами была найдена не только моноаминоксидаза, но обнаружен и синтез серотонина – одного из биогенных аминов, а при электронно-микроскопическом исследовании в онкоцитах были обнаружены характерные эндокринные гранулы с плотной сердцевиной, окруженной светлым ореолом и тонкой мембраной.

Все вышесказанное дало нам основание рассматривать онкоциты не как погибающие афункциональные клетки, а как широко распространенный в организме тип клеток с высокой метаболической и функциональной активностью, в частности, с продукцией серотонина и отнести их к эндокринным клеткам АПУД-системы (апудоцитам), о чем свидетельствовало наличие в этих клетках эндокринных гранул и синтез серотонина.

Сохранение всех перечисленных свойств онкоцитов в опухолях из них (доброкачественных и злокачественных онкоцитомах) и в метастазах свидетельствует о том, что эти свойства закреплены генетически и онкоциты могут рассматриваться как определенный тип эндокринных клеток – апудоцитов.

Наша концепция об онкоцитах подкрепляется как старыми работами ряда авторов, которые обнаружили в них высокую ферментативную активность, обилие SH-групп, мукополисахаридов, так и особенно исследованиями последних лет, выполненными методами иммуногистохимии и электронной микроскопии.

В онкоцитомах гипофиза обнаружены типичные эндокринные гранулы и синтез пролактина. В онкоцитомах поджелудочной железы найдены так же типичные эндокринные гранулы, нейронспецифическая энолаза, хроматин А (один из высокоспецифичных маркеров апудоцитов), инсулин, глюкагон, вазоактивный интестинальный пептид. Описаны в литературе состоящие из онкоцитов доброкачественно инсулиномы, злокачественные глюкагономы, гастриномы и другие функционально активные онкоцитомы.

Авторы в своих работах подчеркивают нейроэндокринную природу онкоцитом различных локализаций.

На основании изучения РНК методом гибридизации *in situ* установлены генетические различия между онкоцитами и эпителиальными клетками соответствующего органа.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что онкоциты, независимо от их локализации в том или ином органе, обладают активной функцией, единой для клеток данного типа. Онкоциты, где бы они не находились – это не афункциональные погибающие клетки, а система эндокринных клеток (апудоцитов), принимающая непосредственное участие в регуляции в физиологических и патологических условиях, как функции данного органа, так и гомеостаза организма в целом.

Онкоциты могут встречаться в любых опухолях щитовидной железы. Если они преобладают и составляют более 75% опухолевых клеток, то такие новообразования относят к онкоцитомам, которые могут быть доброкачественными (онкоцитарная аденома) или злокачественными (онкоцитарный рак).

Онкоцитарные аденомы обычно растут в виде солитарного узла, окруженного капсулой. Микроскопически имеют фолликулярное строение, значительно реже содержат трабекулярные или солидные структуры. В онкоцитарных аденомах может встречаться коллоид, кальцификаты в виде псаммоподобных тел, участки гиалиноза и иногда некроза. Опухолевые клетки крупные, имеют зернистую ацидофильную цитоплазму, большие округлые или овальные ядра с ядрышками. Появление большого количества мелких клеток,

внутриядерных включений цитоплазмы, митозов вызывает подозрение относительно возможной малигнизации. Главной особенностью опухолевых (как и нормальных) онкоцитарных клеток является наличие в цитоплазме большого количества митохондрий, которые, как правило, полностью заполняют ее. Среди митохондрий могут встречаться эндокринного типа гранулы. Именно митохондрии обуславливают в онкоцитах зернистость и ацидофилию цитоплазмы. В онкоцитарных аденомах содержатся низкомолекулярные цитокератины № 8,18,19, иногда раково-эмбриональный антиген, нейронспецифическая энолаза, хромогранин А, митохондриальные антигены, белок гена p21 ras, биогенные амины (серотонин), некоторые пептидные гормоны (соматостатин и др.), незначительное количество тиреоглобулина.

Онкоцитарные фолликулярные раки составляют 2-3% от всех опухолей щитовидной железы и до 20% фолликулярных раков этого органа. Микроскопически бывает трудно отличить онкоцитарный фолликулярный рак от аденомы. В раке обычно опухолевые клетки более мелкие, выше ядерно-цитоплазматическое отношение за счет более скудной цитоплазмы, клетки образуют главным образом солидно-трабекулярные структуры или растут в виде островков. Фолликулы встречаются редко. Может быть высокая митотическая активность. Главным дифференциально-диагностическим признаком онкоцитарного рака от аденомы является инвазия в капсулу (т.н. минимальная инвазия) или в окружающую ткань щитовидной железы (т.н. обширная инвазия), а так же инвазия в сосуды. Инвазия и отдаленные метастазы наблюдаются чаще, чем при раке из фолликулярных клеток.

Ультраструктурные и иммуногистохимические признаки опухолевых клеток при онкоцитарном раке принципиально те же, что и при аденоме.

Онкоцитарный папиллярный рак встречается редко. Сосочки обычно покрыты одним слоем кубических или цилиндрических клеток. Клинически онкоцитарные папиллярные раки протекают более агрессивно, чем папиллярные раки из фолликулярных клеток.

В заключении необходимо еще раз подчеркнуть, что онкоциты следует рассматривать как самостоятельный тип клеток щитовидной железы, а возникающие из них новообразования – онкоцитарные опухоли – по клиническому течению, гистологическому и ультраструктурному строению, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим свойствам отличаются от новообразований щитовидной железы из других типов клеток этого органа (фолликулярных и С-клеток), что так же подчеркивает их самостоятельный характер.

УДК 616-039.1:616.441

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИИ В ИССЛЕДОВАНИИ МОРФОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Д.Л. Ротин, Н.Н. Петровичев, А.И. Павловская, В.Г. Никитаев,
Е.Ю. Бердникович, А.Н. Проничев, Д.А. Попов, Л.В. Осипова*

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. МИФИ (государственный университет), г. Москва

Всевозможные компьютерные программы находят в наши дни все большее применение в различных областях медицины. Логично, что и патологическая анатомия не должна оставаться в стороне. В нашем отделе – отделе патологической анатомии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, имеется опыт создания и применения таких компьютерных систем, помогающих врачу патологоанатому в повседневной практике.

Цели и задачи использования специализированных компьютерных программ в патологической анатомии чрезвычайно разнообразны. Вот вкратце основные направления:

1. Создание специализированных программ – Экспертных систем, синоним: Системы поддержки принятия решения, использующих обширные базы данных. Данные базы дан-

ных заложены специалистами (экспертами) в данной области, они помогают в принятии решения и носят название Базы Знаний.

2. Создание программ стандартизованного (формализованного) описания макропрепаратов при исследовании операционного и/или аутопсийного материала, что помогает добиться единообразия в понимании и толковании того или иного патологического процесса между представителями различных школ. Также такие программы способны по многим параметрам оптимизировать труд морфолога, сократить количество ошибок и недочетов при макроописании, уменьшить временные затраты.

3. Телемедицинские консультации – дистанционные консультации гистологических препаратов при помощи изображений, сделанных при помощи цифровой камеры и передаваемых посредством телекоммуникационных сетей (Интернет, выделенный канал связи и т.д.) из периферических больниц в крупные специализированные узко профильные и специализированные центры для консультации высоко квалифицированными специалистами.

4. Программы для автоматического распознавания образа макро- или микропрепарата с применением автоматической морфометрии.

5. Создание максимально возможного автоматизированного ответа врача патологоанатома.

Если последний пункт перечисленного списка относится (пока!) к сфере перспективных разработок и планов, то первые четыре применяются в повседневной практике работы нашего отдела. Однако, на двух первых пунктах хочется остановиться особенно подробно, поскольку эти два направления уже несколько лет успешно используются в повседневной практической работе врачей нашего отдела – отдела патологической анатомии опухолей человека РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Описываемые компьютерные программы были созданы сотрудниками отдела патологической анатомии опухолей человека (Заведующий – проф. Петровичев Н.Н.) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН совместно с работниками кафедры № 46 «Компьютерные медицинские системы» (заведующий – проф. Никитаев В.Г.) Московского Инженерного Физического Института (Государственный университет).

1. Экспертные Системы. Встречаясь в рутинной работе с трудными в диагностическом отношении случаями, врач-патологоанатом обращается к консультациям старших и более опытных коллег, или пользуется материалами, изложенными в учебниках, руководствах, монографиях, научных журналах и т.п. Все вышеперечисленные источники поставляют информацию пассивным способом. Применение Экспертных Систем позволяет применять новые – интерактивные методы диагностики.

Экспертные Системы – специализированные компьютерные программы, использующие обширные базы данных – базы знаний, инкорпорированные высоко квалифицированными специалистами – экспертами в данной конкретной области. Записанное на CD-ROM, DVD или другое носитель программное обеспечение может применяться в роли «суррогатного» эксперта. Особенно перспективно их использование при невозможности получения консультации опытного профессионала. Также Экспертные Системы успешно и результативно могут использоваться для обучения молодых специалистов.

В нашем отделе на сегодняшний день в готовом для применения виде созданы две экспертных системы: по гистологической диагностике опухолей и опухолеподобных процессов в щитовидной железе и в молочной железе. Как уже говорилось, программная и математическая часть систем была выполнена сотрудниками МИФИ, разработка признаков и создание базы знаний – экспертами из отдела патологической анатомии опухолей человека РОНЦ.

Кратко, процесс создания и полученные в результате возможности работы такой программы хочется проиллюстрировать на примере экспертной системы по гистологической диагностике опухолей и опухолеподобных процессов щитовидной железы.

Материалом для создания базы знаний послужили гистологические препараты от 326 случаев, которые были описаны двумя сотрудниками отдела, выступавшим в роли экспертов. Каждый случай был отнесен к одной из 15 нозологических единиц, в рамках действующей классификации ВОЗ (1988 г) и был максимально подробно и стандартизовано, описан по разработанным предварительно 33 гистологическим признакам. Каждому из вышеупомянутых признаков соответствовало от 2 до 10 значений. В базе знаний каждому случаю соответствует от 2 до 4 микрофотографий, выполненных в цифровом формате.

Созданная Экспертная Система в результате может работать в трех основных режимах:

1. В диагностическом интерактивном режиме – собственно, Экспертная Система,
2. В пассивном диагностическом режиме – Электронный гистологический атлас,
3. В обучающем и тренировочном режиме - учебная программа для подготовки молодых врачей – морфологов.

При работе в качестве собственно Экспертной Системы, врач гистолог, выступающий в роли пользователя, исследуя новый препарат, вводит значения нескольких признаков. Это могут признаки, в правильном значении которых он более всего уверен. Далее, после нажатия на клавишу «поиск по признакам», на экране, в окне «подходящие по описанию» появляется число случаев из базы данных. Эти случаи имеют идентичную введенной комбинацию признаков в своем описании. После нажатия кнопки «вывести результат», на экране в отдельном окне появляются все нозологические формы, подходящие по описанию. Около каждой нозологии имеются два количественных показателя, выраженных в процентах. Первый показатель – процент случаев данного заболевания от всех подходящих случаев. Второй – доля случаев с подходящим описанием среди всех случаев данной нозологической формы.

С учетом этих двух показателей и следует принимать решение. Однако имеются также пути сужения диагностических рамок, как-то: введение большего количества признаков, просмотр изображений подходящих по описанию случаев и сравнение их со «своим» препаратом и т.д.

Несмотря на то обстоятельство, что окончательное решение по гистологическому диагнозу принимается патологоанатомом, система способна сориентировать исследователя в его диагностическом поиске, поддержать принятия его решения на основании обширной базы данных и т.д. Неслучайно, синонимом термина Экспертная Система является «Система поддержки принятия решения», «Система искусственного интеллекта».

Вторым возможным полезным режимом работы данной компьютерной программы является режим «Электронного атласа». В данном режиме можно просматривать все имеющиеся в базе данных изображения по любой из нозологических форм, просматривать отмеченные экспертом эталонные значения признаков и т.д.

Наконец, третьим режимом работы настоящей программы является режим «Обучение», где происходит случайный выбор системой изображения из базы данных. Тестируемому патологу необходимо описать изображение и поставить правильный диагноз. Автоматически происходит подсчет количества просмотренных случаев и правильных ответов. После ответа можно посмотреть эталонное описание изображения и диагноз, представленный экспертом.

Отметим, что в настоящее время наша система переведена полностью на английский язык, что делает возможным ее применение не только русскоязычным, но и интернациональным пользователям.

2. Формализованное описание макропрепаратов. Правильное описание макропрепарата при исследовании операционного материала имеет большое значение для дальнейшего гистологического исследования и, соответственно, постановки правильного диагноза. Представители различных медицинских школ, врачи разных поколений выполняют описания макропрепаратов в свободной манере и, часто, весьма значительно отличающейся друг от друга. Для преодоления подобных трудностей нами было разработано

специальное устройство – комплекс для формализованного макроописания операционного материала. Данный комплекс состоит из нескольких частей – специальный стол с размеченными квадратами по 1 кв. см., на котором происходит фотографирование объекта, цифровая камера, соединенная кабелем с персональным компьютером и программное обеспечение, установленное на ПК. Программное обеспечение, в свою очередь, состоит из двух программ: 1) Программа для выполнения морфометрических измерений, 2) Программа для формализованного (стандартизованного) макроописания.

При исследовании операционного материала патологоанатом располагает исследуемый объект на макростоле. Помощник фотографирует объект, «перекачивает» его на жесткий диск ПК и вызывает на экран монитора вышеуказанные программы. В правом окне появляется программа для морфометрии, где можно осуществлять измерения, как любой прямой линии, отмеченной исследователем, так и кривых линий, проводить измерения площадей и периметров, анализировать размеры любого выбранного цвета и т.д. В левом окне – вызывается программа для формализованного описания макропрепаратов, где помощник исследователя отмечает по порядку выбранные пункты описания. В случае отсутствия необходимого варианта, имеется пустые рамки, в которые можно ввести от руки «свой» вариант описания. Данная программа позволяет сделать описание макропрепарата быстро, лаконично, но полно и единообразно. Каждое описание, уходя в клинику, снабжается наиболее демонстративными цветными изображениями, что удобно для взаимопонимания между представителями различных школ, может служить для всесторонней научной и статистической обработки материала, использоваться при разборе спорных и неясных случаев и т.п.

Для данной программы нами также разработана интернациональная версия с англоязычным интерфейсом.

Таким образом, применение разнообразных компьютерных программ в ежедневной работе врача-патологоанатома служит существенным подспорьем для получения правильного диагноза, экономии времени и оптимизации его труда, вообще, и при исследовании щитовидной железы, в частности.

К 40-ЛЕТИЮ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОФЕССОРА Ф.А. ПЯТАКОВИЧА

Пятакович Феликс Андреевич – родился 6 мая 1939 г. в селе Александрово Томской области в семье служащих. Отец Пятакович А.П. врач, мать Антонова М.У. фельдшер. В 1942 г. отец, будучи начальником санитарной службы 16-й мотострелковой бригады, погиб в боях под Воронежем.

В 1963 г. Ф.А. Пятакович окончил лечебный факультет Кемеровского государственного медицинского института. Научная деятельность Феликса Андреевича началась еще в студенческие годы, когда он был участником СНО на кафедре патологической физиологии, а затем кафедры факультетской терапии.

В Кемеровском медицинском институте Ф.А. Пятакович прошел путь от клинического ординатора (1963-1965), аспиранта 1965-1968, доцента (1972) кафедры факультетской терапии Кемеровского государственного медицинского института до д.м.н. (1977), профессора (1979), зав.каф.госпитальной терапии №2 (1977-1982).

В 1968 Феликс Андреевич защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Изучение состояния внутripеченочной гемодинамики при диффузных поражениях печени методом реографии», в которой на основе новых методологических приемов регистрации кривых скорости и контурного анализа реограмм были решены дифференциально-диагностические аспекты классификации функциональных характеристик кровообращения у больных пороками сердца, сахарным диабетом, тиреотоксикозом, циррозами печени и гепатитами.

Уже в самом начале научной карьеры Феликс Андреевич отличался большими организаторскими способностями и умением выделить перспективные направления научных исследований. Продолжая традиции отечественной научной школы академика В.В. Парина, профессора Р.М. Баевского – выдающихся ученых, создателей новых направлений научной мысли, в работах Ф.А. Пятаковича того периода получили дальнейшее развитие прикладные направления в области автоматизации и обработки электрофизиологической информации в клинике. В 1969 году Ф.А. Пятакович начал работать над докторской диссертацией. Научным консультантом был известный специалист в области математической обработки ритма сердца профессор Р.М. Баевский. Совместно с институтом медико-биологических проблем (ИМБП МЗ СССР) была организована лаборатория автоматизированной обработки электрофизиологических исследований. Лаборатория включала кафедру факультетской терапии, отделение функциональной диагностики ОКБ №1, ВЦ комбината Кузбассуголь, лаборатория №39 ИМБП. Структура системы регистрации, передачи, обработки и анализа информации обеспечивалась агрегацией технических средств, включающих поворотный стол, электрокардиограф, ритмоанализатор собственной конструкции, перфоратор ПЛ-80, телетайп больницы, ЭВМ «Минск-32», телетайп ВЦ, телетайп ИМБП.

В 1971 г. на базе проблемной лаборатории был организован центр консультативной вычислительной диагностики, оснащенный ЭВМ «Наири-3-1», ДВК-2, системой «Анамнез-МТ» на базе ЭВМ «СМ-3», пультом «Волна» и соответственными диагностическими программами. Центр располагал двумя телетайпами для связи с центральными районными больницами Кемеровской области, а также с городами Горький, Ярославль, Москва.

Наблюдения, полученные в лаборатории и в центре были обобщены в докторской диссертации на тему: « К проблеме оценки адаптационных возможностей малого круга кровообращения у здоровых и больных (при моделировании меняющейся нагрузки объемом правого желудочка)».

В 1973 г. после обучения на курсах французского языка Феликс Андреевич был командирован в Алжир, где заведовал отделением терапии в госпитале г. Сиди Бель Аббес и руководил группой интернов медицинского факультета университета г. Оран.

В июне 1975 г. Ф.А. Пятакович в Омском медицинском институте защитил докторскую диссертацию. Феликс Андреевич является первым профессором из курса второго выпуска врачей Кемеровского мединститута (1957-1963).

С осени 1975 г. Ф.А. Пятакович координировал научные исследования, проводимые совместно Кемеровским мединститутом и Кемеровской НИЛ медкибернетики МЗ РСФСР. В 1977-1982 организовал кафедру госпитальной терапии №2 Кемеровского государственного медицинского института.

В это время Феликс Андреевич разработал на базе новых доктрин медицинской информатики и, в частности, интеллектуального банка данных, широкий спектр алгоритмов и программ вошедших в АРМ кардиолога, фтизиатра, гастроэнтеролога и эндокринолога.

Были подготовлены и защищены три кандидатские диссертации. Из их числа сегодня В.Д. Харин работает первым замом заведующего Департаментом здравоохранения Кемеровской области.

С 1982 по 1990 заведовал кафедрой пропедевтики внутренних болезней Курского государственного медицинского института. Здесь им была организована лаборатория консультативной вычислительной диагностики на базе двух микроэвм «Искра 1256» и одной - «Искра 226». Для программного обеспечения были разработаны детерминированные модели патологических процессов, на основе которых подготовлены кодифицированные матрицы синдромов. В лаборатории решались задачи скрининга заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой системы и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Научные разработки были внедрены на базе Курчатовской АЭС, а также центральной черноземной машино-испытательной станции г. Курска (ЦЧМИС) и завода «Счетмаш». На базе этих исследований тремя аспирантами были защищены кандидатские диссертации.

Логическим продолжением большого творческого этапа работ по автоматизации обработки электрофизиологических и медицинских данных явились исследования по созданию технологических информационных систем. Это направление у спешно разрабатывалось в 1990-1996 г.г., когда Феликс Андреевич, возглавляя группу медиков и программистов разработал структуру и базовые медицинские алгоритмы, которые легли в основу автоматизированной поликлиники, внедренной в г. Ленинграде в 1993 году.

Будучи профессором кафедры автоматизированных систем управления и математического обеспечения (АСУ и МО ЭВМ) Курского политехнического инсти-

туда, профессором кафедры биомедицинских и информационно-технических аппаратов и систем (БИТАС) Курского технического университета, одновременно возглавлял студенческую поликлинику на базе, которой была организована лаборатория автоматизированной диагностики. Лаборатория служила базовым центром по медико-биологической подготовке будущих инженеров.

В этот отрезок времени научные интересы Феликса Андреевича были связаны с проведением пионерских исследований в области информационного анализа временной упорядоченности пульса, ЭЭГ, Рн желудка. Им была установлена закономерность гармонических соотношений функции стохастичности, репродуктивности и непредсказуемости. Впервые было показано, что структуризация ритма сердечных сокращений, ЭЭГ, Рн желудка в процессе адаптации осуществляется в строгом соответствии с фундаментальным правилом «золотой пропорции». Реализация выявленной закономерности позволила разработать автоматизированную систему прогнозирования обострения гастродуоденита и рецидива язвенной болезни (Патент N 1591947 15.05.1990).

В 1997 г. организовал кафедру пропедевтики внутренних болезней на медицинском факультете Белгородского государственного университета.

В настоящее время Феликс Андреевич является членом Проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАМН. Неустанный поиск нового привел Ф.А. Пятаковича к созданию научной школы: «Разработка универсальных методологических приемов хронодиагностики и биоуправления на основе биоциклических моделей и алгоритмов с использованием параметров биологической обратной связи». Под его руководством за последние 7 лет подготовлено 2 доктора медицинских наук и 14 кандидатов наук.

В 2001 г. Феликс Андреевич за заслуги в области образования награжден нагрудным знаком «Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации».

Ф.А. Пятакович многократно представлял отечественную медицинскую науку на различных международных форумах и международных салонах инновационных исследований и изобретений в Швейцарии, Бельгии, Испании, Израиле. Всего им опубликовано 180 печатных работ, в том числе две монографии и два учебно-методических пособия с грифом УМО. Многие работы опубликованы в зарубежных изданиях.

Феликс Андреевич является обладателем 7 патентов и 7 рационализаторских предложений. Изобретение «Биотехническая система цветостимуляции» отмечено дипломом и серебряной медалью (Женева, апрель 1997). Изобретение «Синхропульсар - ММ» для КВЧ-терапии удостоено диплома и серебряной медали (Женева апрель 1997). Изобретение «Микропроцессорный биоуправляемый синхропульсар-интерференц» было отмечено дипломом и удостоено золотой медали с плюсом (Брюссель-Еврека октябрь 1997).

Закономерным итогом признания авторитета исследований профессора Ф.А. Пятаковича стало проведение в БелГУ в 2003 г. международной конференции по проблемам хронобиологии и хрономедицины.

Последние исследования Феликса Андреевича связаны с разработкой алгоритмов и программ для создания биотехнических систем директивного управления функциональным состоянием человека. Особенно перспективным являются работы по созданию, так называемых, БОС-игр. Эти исследования проводятся в рамках

совместного проекта с институтом биологической и медицинской кибернетики Сибирского Отделения Российской Академии Медицинских Наук (СО РАМН).

Взгляды Ф.А. Пятаковича на перспективы развития науки в России основаны на системном анализе десинхронозов социального времени. Он полагает, что нынешнее плачевное положение науки в России – следствие приоритетного финансирования не оригинальных новых научных подходов и достижений в расчете на одного работника, а финансирование преимущественно организаций пропорционально численности сотрудников. В настоящее время политика финансирования также усиливает однобокость и десинхронозы социального времени. Приоритет отдается опять же не оригинальным отечественным разработкам, а работам ученых, идущим вслед за модными направлениями на Западе и печатающих в зарубежных изданиях дополнения к известному и признанному на Западе. Это усугубляет десинхроноз и в целом для мировой науки.

Коллектив сотрудников кафедры поздравляет Феликса Андреевича с сорокалетием научной деятельности и желает ему дальнейших творческих успехов.

Профессор кафедры Т.И. Якунченко

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

<i>Доктор Й.Й Лихиус, Доктор Тайсс Натурварен гмбх. ЭПОХА ВОЗРОЖДЕНИЯ ГОРЬКОГО ТРАВЯНОГО ТОНИКА</i>	3
<i>О.О. Новиков, А.Б. Коноваленко. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА</i> Часть I. Номенклатура и идентификация лекарственных Соединений 5-нитрофуранового ряда (обзор литературы).....	5
<i>А.Б. Коноваленко, О.О. Новиков. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА</i> Часть II. Химические и физико-химические методы в количественном анализе лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда	13
<i>О.О. Новиков, А.Б. Коноваленко. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА</i> Часть III. Анализ лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда и их метаболитов в объектах биологического происхождения	19
<i>В.А. Внукова. НЕКОТОРЫЕ УСЛОВИЯ НАСТУПЛЕНИЯ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА ПРОДАЖУ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</i>	23
<i>В.И. Дейнека, А.А. Шапошников, Л.А. Дейнека, О.А. Сорокопудова, П.П. Федлюк. ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ РАСТЕНИЙ БЕЛГОРОДСКОЙ ФЛОРЫ</i>	27
<i>В.Л. Владимиров, А.А. Шапошников, Д.В. Дейнека, Е.А. Шенцева. КАРОТИНОИДЫ ЖЕЛТКА КУРИНЫХ ЯИЦ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ</i>	37
<i>Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, Л.М. Даниленко, Г.С. Лазаренко, Я.И. Залозных, М.В. Покровский. ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ L-АРГИНИНА ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ СПОСОБЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА</i>	41
<i>Л.М. Даниленко, Э.А. Парфенов, Т.Г. Покровская, В.И. Кочкаров, Е.Г. Гуреева, М.П. Гладченко. КАРДИО- И ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЯ СУБСТАНЦИИ БЕЗОПАСНОГО АНТИОКСИДАНТА $\pi q510$ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА</i>	50
<i>В.И. Кочкаров, М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Л.М. Даниленко, М.П. Гладченко, Е.Б. Артюшкова. ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕЗВЕРАТРОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА</i>	55
<i>А.А. Зинченко, Л.В. Кричковская, В.Н. Бузов. СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАРОТИНСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ «МАСЛО ОБЛЕПИХОВОЕ» И «АЕКОЛ»</i>	62
<i>Л.В. Кричковская, Е.А. Кунцикова, Е.Т. Жилиякова, С.И. Чернышов. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЧИСТОГО СИНТЕЗА ПРОВИТАМИНА А В УСЛОВИЯХ ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА</i>	69
<i>Л.Р. Закирова, Д.В. Дейнеко, А.Я. Старокожева. БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕЧЕНИ ПТИЦ ПРИ ВЫПАИВАНИИ ИМ РАСТВОРОВ ЙОДОВИДОНА И БЕТА-КАРОТИНА</i>	72
<i>Е.Т. Жилиякова, М.Ю. Новикова, Л.Н. Андрюкова. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ АНТИКАТАРАКТАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ</i>	76
<i>В.А. Внукова. К ВОПРОСУ О СООТНОШЕНИИ ПОНЯТИЙ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫЕ И КОНТРАФАКТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА</i>	84

ПРАКТИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<i>Н.И. Жернакова, С.Н. Рыбникова, Е.В. Жернаков.</i> РОЛЬ ЭПИФИЗА И МЕЛАТОНИНА В ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА	92
<i>Е.А. Руденко, И.В. Ненько, Т.И. Бурлуцкая, Е.Д. Белецкая, В.И. Власова, А.А. Ильинская, М.Я. Винжего, Т.А. Романова</i> ФПР И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ	94
<i>Т.П. Голивец.</i> РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В ПОСТЧЕРНОБЫЛЬСКИЙ ПЕРИОД	95
<i>В.Ф. Куликовский, Н.В. Олейник, А.В. Бабанин, Е.А. Пустовгар.</i> СОНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ТАЗОВОГО ПРОЛЯПСА (обзор литературы и результаты собственных исследований)	100
<i>Л.А. Козубова.</i> ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОБАЛЬТА АСКОРБИНАТА И ЕГО ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ	110
<i>А.В. Бабанин, Н.В. Олейник, В.Ф. Куликовский.</i> ВОЗМОЖНОСТИ ДИНАМИЧЕСКАЯ МР-ПРОКТОГРАФИИ В ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА	113
<i>Л.А. Цапкова, Е.В. Балановская, М.И. Чурносов.</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ЛОКУСОВ DYS390 И YS393 Y- ХРОМОСОМЫ ДЛЯ ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	115
<i>В.С. Вацилин, Е.В. Балановская, М.И. Чурносов.</i> ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У РУССКИХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ	119
<i>И.К. Аристова, М.И. Жерлицына, М.И. Чурносов, Е.В. Балановская.</i> АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНОТИПОВ И ЧАСТОТ ГЕНОВ СЫВОРОТОЧНОЙ СИСТЕМЫ С'З В РУССКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ	121
<i>В.Ю. Песик, Н.А. Рудых, М.И. Чурносов, Е.В. Балановская.</i> МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДВУХ VNTR-ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ СРЕДИ ПОПУЛЯЦИЙ ЮГА ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ	125
<i>О.А. Кузьмина, Ю.И. Афанасьев.</i> ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА СРЕДОВЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ	128
<i>Т.П. Голивец.</i> ИЗУЧЕНИЕ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ И ЙОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ	133
<i>А.Г. Логвиненко, С.И. Логвиненко, Э.А. Щербань.</i> ДИНАМИЧЕСКОЕ ТЕРМОКАРТИРОВАНИЕ: ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И ТЕХНИКЕ	136
<i>В.А. Нагорный, В.В. Пушкарский.</i> МОРФОЛОГИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ	145
<i>Ю.И. Афанасьев, Н.Е. Криволапова.</i> АНАЛИЗ ПРИЧИН ПОВТОРНЫХ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	151
<i>А.В. Болдырев, Е.А. Черных.</i> ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ГОРОДСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ г. БЕЛГОРОДА	155
<i>В.Н. Легкий.</i> ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС ОРГАНИЗМА И ФУНКЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ	158
<i>С. Ю. Шевцова, А.В. Болдырев.</i> КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ	161
<i>Б.Б. Самура, Л.А. Мостипака, А.В. Таран.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ СБОРОВ С ТРАВой ЖЕЛТУШНИКА РАСКИДИСТОГО	163
<i>С. А. Петричко, Т. А. Макотрова, Е.Н. Крикун, С.В. Заболотная.</i>	

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ДЕФОРМАЦИИ СТОПЫ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ.....	172
<i>А.В. Бабанин, В.Ф. Куликовский, Н.В. Олейник.</i> МЕСТО МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ С ТАЗОВЫМ ПРОЛЯПСОМ.....	177
<i>Н.В. Олейник, В.Ф. Куликовский, А.В. Бабанин.</i> МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РЕКТОЦЕЛЕ	186
<i>Н.В. Олейник, В.Ф. Куликовский.</i> ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЫПАДЕНИЯ ПРЯМОЙ КИШКИ У ВЗРОСЛЫХ	189
<i>В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьянаенко.</i> РЕЦИДИВНЫЙ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗ КАК СЛЕДСТВИЕ ИЗМЕНЕНИЙ БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ПАПИЛЛОТОМИЙ.....	193
<i>В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьянаенко.</i> СТРУКТУРНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ОСНОВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАПИЛЛОТОМИЙ.....	196
<i>В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьянаенко.</i> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ПЕРФОРАЦИЙ ПОСЛЕ ПАПИЛЛОТОМИИ.....	197
<i>В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьянаенко.</i> ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПАПИЛЛОТОМИЙ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВОВАШИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА БОЛЬШОМ ДУОДЕНАЛЬНОМ СОСОЧКЕ (морфологическое обоснование).....	201
<i>В.Д. Луценко, А.П. Седов, А.А. Должиков, И.П. Парфёнов, Т.Н. Татьянаенко.</i> К ВОПРОСУ О РИСКЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И ПОВТОРНЫХ ПАПИЛЛОТОМИЯХ.....	205
<i>А.А. Зарудский, А.В. Болдырев.</i> КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	209
<i>В.Ф. Каменев, Н.И. Оболонкова, Ю.С. Бончук.</i> ОСОБЕННОСТИ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ	213
<i>Р.М. Заславская, М.Е. Зарудская, Э.А. Щербань, О.В. Анкудинова.</i> ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ	215
<i>Э.А. Щербань, А.Г. Логвиненко, С.И. Логвиненко.</i> СУТОЧНАЯ ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	219
<i>И.Н. Медведев.</i> ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ МЕТФОРМИНОМ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ СРЕДСТВАМИ	226
<i>Э.А. Щербань, Р.М. Заславская, С.И. Логвиненко.</i> СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИБС, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	231
<i>Л.А. Мостипака, Е.А. Шенцева.</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПОДСЧЕТА МАЛЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ДЛЯ ВОЗМОЖНОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ	236
<i>Е.В. Некипелова, Е.В. Калмыкова, М.И. Чурносков.</i> АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ	

ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ	240
<i>Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, П.К. Алферов, Т.С. Алферова, Л.А. Ходеева, С.И. Логвиненко. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ</i>	
	242
<i>В.В. Пушкарский, В.А. Нагорный, А.С. Паричук. ПАТОМОРФОЛОГИЯ БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ВОЗРАСТНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ</i>	
	246
<i>Н.В. Семернина, Ю.И. Афанасьев. СТАТИНЫ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ</i>	
	249
<i>В.С. Орлова, Ю.В. Колесников. ДИНАМИКА ВНЕБРАЧНОЙ РОЖДАЕМОСТИ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИЯХ НАСЕЛЕНИЯ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ</i>	
	260
<i>В.С. Орлова, В.И. Акинъшин, Т.А. Романова. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПОДРОСТКОВ БЕЛГОРОДСКОГО РЕГИОНА</i>	
	269
<i>М. С. Жерлицына, И. К. Аристова, М. И. Чурносков, Е. В. Балановская. ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ПОПУЛЯЦИЯМИ ЮГА ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ</i>	
	278
<i>Г.М. Курганская, Т.А. Романова, С.Г.Курганская. СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВУШЕК И ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ</i>	
	277
<i>Е.А. Пирогова, Т.Г. Волобуева, А.Ю. Каграманова, А.П. Семененко, Т.А. Романова. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯНТЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАГНИТОТЕРАПИИ.....</i>	
	284
<i>Э.А. Щербань. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ ЭхоКГ</i>	
	289

**Материалы Всероссийской конференции
с международным участием
«Клиническая морфология щитовидной железы»**

Введение	294
<i>Д.Л. Ротин, В.Ж. Бржезовский, А.И. Павловская, Е.А.Смирнова, О.А. Анурова, Р.Ф. Гарькавцева. СЕМЕЙНАЯ ФОРМА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</i>	
	298
<i>В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова, Н.В. Шидловская, Н.Ф. Башакин, С.А. Витушко, Ж.Ю. Пырсикова. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ).....</i>	
	300
<i>В.И. Даниленко, А.А. Филлин, А.С. Ягубов. «МЕЛКИЕ УЗЕЛКИ» В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ (МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ)</i>	
	307
<i>Т.В. Павлова, Л.А. Павлова, Е.Е. Казакова. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭНДЕМИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (анализ аутопсийных данных и нейрокогнитивного статуса)</i>	
	310
<i>Н.Т. Райхлин, Е.А. Смирнова. ОНКОЦИТЫ И ОНКОЦИТОМЫ</i>	
	314
<i>Д.Л. Ротин, Н.Н. Петровичев, А.И. Павловская, В.Г. Никитаев, Е.Ю. Бердникович, А.Н. Проничев, Д.А. Попов, Л.В. Осипова. ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИИ В ИССЛЕДОВАНИИ МОРФОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</i>	
	316
<i>К 40-ЛЕТИЮ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОФЕССОРА Ф.А. ПЯТАКОВИЧА.....</i>	
	320