

**ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ
ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН
МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**

№ 1 (25)

2013

СОДЕРЖАНИЕ

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА**

- Анисимов Д. И.* Корреляции размеров позвоночного столба, его отделов и отдельных позвонков взрослых людей 5
- Кантемирова Б. И., Григанов В. И.* Этнический полиморфизм изоферментов цитохрома Р-450 у детей, проживающих в Астраханском регионе 11
- Калмин О. В., Мясникова Е. Л., Никишин Д. В.* Взаимосвязь дентотипа с цефалотипом и формой лица у детей г. Пензы 20

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Алагулов А. А., Беляев А. Н.* Применение эндовазальной электрокоагуляции в лечении варикозной болезни 31
- Булиева Н. Б.* Влияние оппортунистических инфекций дыхательной системы на течение и прогноз лимфопролиферативных заболеваний у больных, проживающих в условиях Севера 40
- Булкина Н. В., Панченко А. Д., Ягудина Н. В.* Оценка отдаленных результатов комплексного лечения больных кандидозом полости рта с применением иммунокорректирующей терапии 50
- Бурмистрова Л. Ф., Рахматуллов Ф. К., Шибеева Т. М., Сисина О. Н., Карелина А. А.* Эффективность комбинированной терапии валзом и эсморди кором у больных артериальной гипертензией 58
- Вербовой А. Ф., Косарева О. В., Шаронова Л. А.* Состояние ренин-альдостероновой системы у больных акромегалией 66
- Гаранин А. А., Рябов А. Е., Булгакова С. В.* Биомеханика сердца и малого круга кровообращения у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов 74
- Кавайкин А. Г., Чичеватов Д. А.* Внутривисцеральная эзофагопластика при раке пищевода и гастроэзофагеальном раке: непосредственные и отдаленные результаты 84
- Хаснулин В. И., Севостьянова Е. В.* Роль патологической метеочувствительности в развитии артериальной гипертензии на Севере ... 92

<i>Хворостухина Н. Ф., Рогожина И. Е., Столярова У. В.</i> Острый аппендицит и беременность: клиническое течение, диагностика и лечение	102
<i>Чолахян А. В.</i> Современные представления о хроническом посттравматическом остеомиелите.....	113
<i>Максимов В. А., Мельников В. Л., Мельников Л. В.</i> Коррекция нарушений внешнесекреторной функции печени у носителей HBsAg с помощью немедикаментозных методов лечения.....	124
<i>Сергеев С. В., Григорькина Е. С., Калашикова С. Ю.</i> Объективизация мониторинга показателей послеоперационного периода в ринохирургии.....	136

ГИГИЕНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Филиппов Ю. Н., Абаева О. П., Франк Д. Л.</i> Анализ показателей заболеваемости офицеров Вооруженных сил Российской Федерации как основа для совершенствования системы охраны здоровья военнослужащих	144
--	-----

**UNIVERSITY PROCEEDINGS
VOLGA REGION
MEDICAL SCIENCES**

№ 1 (25)

2013

CONTENT

**THEORETICAL
AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

<i>Anisimov D. I.</i> Correlations between spinal column size and separate vertebra in adults	5
<i>Kantemirova B. I., Griganov V. I.</i> Ethnic polymorphism of P-450 cytochromium isoenzymes in children residing in Astrakhan region.....	11
<i>Kalmin O. V., Myasnikova E. L., Nikishin D. V.</i> Interrelation of dentotype with cephalotype and face shape of children residing in Penza	20

CLINICAL MEDICINE

<i>Alagulov A. A., Belyaev A. N.</i> Application of endovascular electrocoagulation for varicosity	31
<i>Bulieva N. B.</i> Influence of opportunistic infections of a respiratory system on the course and prediction of lymphoproliferative diseases in people residing in the North.....	40
<i>Bulkina N. V., Panchenko A. D., Yagudina N. V.</i> Estimation of remote results of complex treatment of patients with oral cavity candidosis applying immunocorrective therapy	50
<i>Burmistrova L. F., Rakhmatullov F. K., Shibaeva T. M., Sisina O. N., Karelina A. A.</i> Efficiency of combined therapy by valz and escordi cor in patients with arterial hypertension	58
<i>Verbovoy A. F., Kosareva O. V., Sharonova L. A.</i> State of renin-aldosterone system in patients with acromegalia.....	66
<i>Garanin A. A., Ryabov A. E., Bulgakova S. V.</i> Biomechanics of a heart and a pulmonary circuit in pateints diabetes mellitus type 1 and 2.....	74
<i>Kavaykin A. G., Chichevatov D. A.</i> Intrapleural esophagoplasty in conditions of oesophagus cancer and gastroesophagus cancer: immediate and remote results	84
<i>Khasnulin V. I., Sevost'yanova E. V.</i> Influence of pathologic meteosensitivity on development of arterial hypertension in the North.....	92

<i>Khvorostukhina N. F., Rogozhina I. E., Stolyarova U. V.</i> Accute appendicitis and pregnancy: clinical course, diagnostics and treatment.....	102
<i>Cholakhyan A. V.</i> Modern views on chronic posttraumatic osteomyelitis.....	113
<i>Maksimov V. A., Mel'nikov V. L., Mel'nikov L. V.</i> Correction of liver exocrine dysfunction in HBsAg carriers using non-drug treatment	124
<i>Sergeev S. V., Grigorkina E. S., Kalashnikova S. U.</i> Objectification of post-operative period results monitoring in rhinosurgery	136

HYGENE AND HEALTHCARE ORGANIZATION

<i>Filippov Y. N., Abayeva O. P., Frank D. L.</i> Russian army officers morbidity rate analysis as a basis for military healthcare system improvement.....	144
---	-----

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 611.711.8-091(045)

Д. И. Анисимов

КОРРЕЛЯЦИИ РАЗМЕРОВ ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА, ЕГО ОТДЕЛОВ И ОТДЕЛЬНЫХ ПОЗВОНКОВ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ¹

Аннотация. С целью выявления сопряженности размеров позвонков с размерами отделов позвоночного столба проводили морфометрию позвоночного столба и позвонков докрестцового отдела традиционными методиками на препаратах 60 скелетов взрослых людей 20–60 лет без грубой патологии опорно-двигательного аппарата из фундаментального музея кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского. Выявили наиболее значимые связи параметров позвоночного столба с параметрами отдельных позвонков. Увеличение длины позвоночного столба ведет к увеличению продольного и поперечного размеров тел позвонков шейного и поясничного отделов.

Ключевые слова: позвонки, отделы позвоночного столба, корреляции.

D. I. Anisimov

CORRELATIONS BETWEEN SPINAL COLUMN SIZE AND SEPARATE VERTEBRA IN ADULTS

Abstract. In order to identify the associativity of the sizes of vertebrae with the sizes of departments of a spine column the author has carried out morphometry of a spine column by traditional techniques on the preparations of 60 skeletons of adult people of 20–60 years without rough pathology of the musculoskeletal device from a fundamental museum of the human anatomy sub-department of Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky. The researcher reveals the most significant communications of parameters of a spine column with parameters of separate vertebrae. The increase of a spine column in length leads to an increase of the longitudinal and cross-section sizes of vertebrae bodies in cervical and lumbar departments.

Key words: vertebrae, departments of a spine column, correlation.

Введение

В соответствии с законом сохранения энергии кости приобретают определенную форму как генетически фиксированный результат длительных

¹ Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского «Изучение конструктивной изменчивости и биомеханических свойств скелетной, кровеносной систем, органов чувств. Медицинская антропология». Номер государственной регистрации 0203042330329.

пластических деформаций вследствие действия на костную ткань внутренних сил механической энергии. Архитектоника костной ткани по закону Вольфа – Лесгафта находится в зависимости от ее функции и способна трансформироваться при ее изменениях [1–4]. Возрастающая в краниокаудальном направлении массивность позвонков, изменение ориентации костных структур позвонков относительно координатных плоскостей, закономерно изменяющиеся соотношения продольных и поперечных диаметров позвонков и их отверстий обеспечивают позвоночному столбу и содержимому позвоночного канала необходимые свойства, направленные, с одной стороны, на поддержание стабильности, а с другой – на сохранение достаточной подвижности шейного и поясничного отделов позвоночника [5].

Цель: выявление уровней наиболее значимых связей параметров позвонков, что поможет выявить факторы, определяющие позвоночный столб как целостную конструкционную кинематическую цепь, состоящую из отдельных звеньев – позвоночно-двигательных сегментов.

1. Материал и методы

Морфометрию позвоночного столба и позвонков докрестцового отдела проводили традиционными методиками на препаратах 60 скелетов взрослых людей 20–60 лет без грубой патологии опорно-двигательного аппарата из фундаментального музея кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздравсоцразвития России.

Полученные количественные данные обрабатывали вариационно-статистическими методами с применением корреляционного анализа с предварительной проверкой на присутствие «выскакивающих вариантов» на IBM PC/AT Pentium IV в среде Windows XP с использованием пакета прикладных программ Statistica-6 (Statsoft-Russia, 1999) и Microsoft Excel Windows 2000.

Для изученных параметров определяли минимальное (Min) и максимальное (Max) значения, среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), стандартное отклонение (σ). Вариабельность признаков оценивали коэффициентом вариации (C_v , %), которую считали слабой, если C_v не превышал 10 %, средней, когда C_v составлял 11–25 %, значительной при $C_v > 25$ %. Различия средних арифметических величин считали достоверными при 99 %-м ($p < 0,01$) и 95 %-м ($p < 0,05$) порогах вероятности.

Оценку характера взаимосвязи параметров проводили по коэффициенту корреляции (r) [6, 7]. При $r < 0,3$ корреляция считалась слабой, при $r = 0,3–0,49$ – средней или умеренной силы, при $r > 0,5$ – сильной или тесной [8].

2. Результаты исследований и их обсуждение

Средние значения длины позвоночного столба без учета возрастной изменчивости и полового диморфизма составляют $702,1 \pm 2,1$ мм. Амплитуды размаха значений составляют 600,0–840,0 мм. Длина шейного отдела варьирует от 95,0 до 160,0 мм, грудного – от 245,0 до 330,0 мм, поясничного – от 120,0 до 210,0 мм, крестца – от 100,0 до 160,0 мм, копчика – от 14,0 до 30,0 мм. Коэффициент вариации достаточно низкий – от 2,3 до 13,6 %.

Анатомо-морфологические характеристики позвонков проявляют достаточно выраженную изменчивость тесноты или степени сопряженности с морфологическими параметрами скелета. Так, размеры позвонка (продольный и поперечный диаметры) характеризуются различной степенью корреляций с длиной позвоночного столба (рис. 1). Средние значения коэффициента корреляции таких признаков, как длина позвоночника и продольный диаметр позвонка в шейном отделе, составляют 0,47; в грудном – 0,46 и в поясничном – 0,39. Умеренная положительная связь отмечена на уровнях: $C_{III} - 0,57 \pm 0,085$; $C_{VI} - 0,52 \pm 0,087$; $C_{VII} - 0,51 \pm 0,086$; $Th_I - 0,54 \pm 0,085$; $Th_V - 0,51 \pm 0,087$; $Th_{XI} - 0,50 \pm 0,091$. В поясничном отделе также отмечена умеренная связь этих признаков, коэффициент корреляции не превышает $0,48 \pm 0,090$.

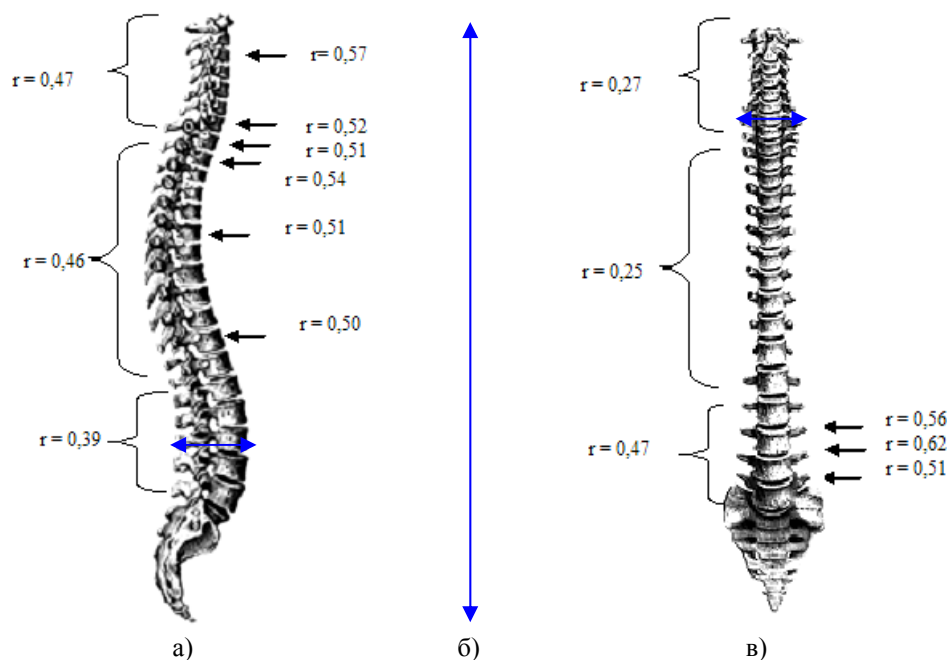


Рис. 1. Средние значения коэффициентов корреляции различных отделов позвоночного столба, уровни и значения наиболее выраженных корреляций между (а) продольным, (в) поперечным диаметрами позвонка и (б) длиной позвоночника

Средние значения коэффициента корреляции между поперечным диаметром позвонка и длиной позвоночного столба в шейном и грудном отделах показывают слабую связь, в поясничном – умеренную ($r = 0,47$). Умеренная и значительная степень связи данных параметров отмечена на уровнях: $L_{II} - 0,56 \pm 0,087$; $L_{III} - 0,62 \pm 0,078$; $L_{IV} - 0,51 \pm 0,087$.

Изменчивость корреляций размеров тела позвонка с длиной позвоночного столба достаточно высока, варьирование связей данных признаков находится в пределах от 0,17 до 0,74. Средние значения коэффициентов корреляции продольного, поперечного диаметров и высоты тела позвонка соответственно составляют: в шейном отделе – 0,49; 0,46; 0,28, в грудном – 0,38; 0,52; 0,45, в поясничном – 0,47; 0,55; 0,18 (рис. 2).

Наиболее значимые корреляции длины позвоночника с продольным диаметром тела позвонка отмечены на уровнях: $C_{II} - 0,54 \pm 0,086$; $C_{III} - 0,52 \pm 0,087$; $C_V - 0,52 \pm 0,087$; $C_{VII} - 0,80 \pm 0,056$; $Th_{VIII} - 0,61 \pm 0,078$; $Th_{IX} - 0,53 \pm 0,087$; $Th_{XI-XII} - 0,58 \pm 0,08$; $L_{II} - 0,52 \pm 0,087$; $L_{III} - 0,53 \pm 0,087$; $L_V - 0,51 \pm 0,09$. В переходном $C-Th$ отделе отмечается резкое снижение связи данных признаков до слабой $- 0,38 \pm 0,113$ у Th_I . В $Th-L$ переходе также наблюдается снижение коэффициента корреляции, но не столь значительное $-$ до $0,48 \pm 0,10$ у L_I .

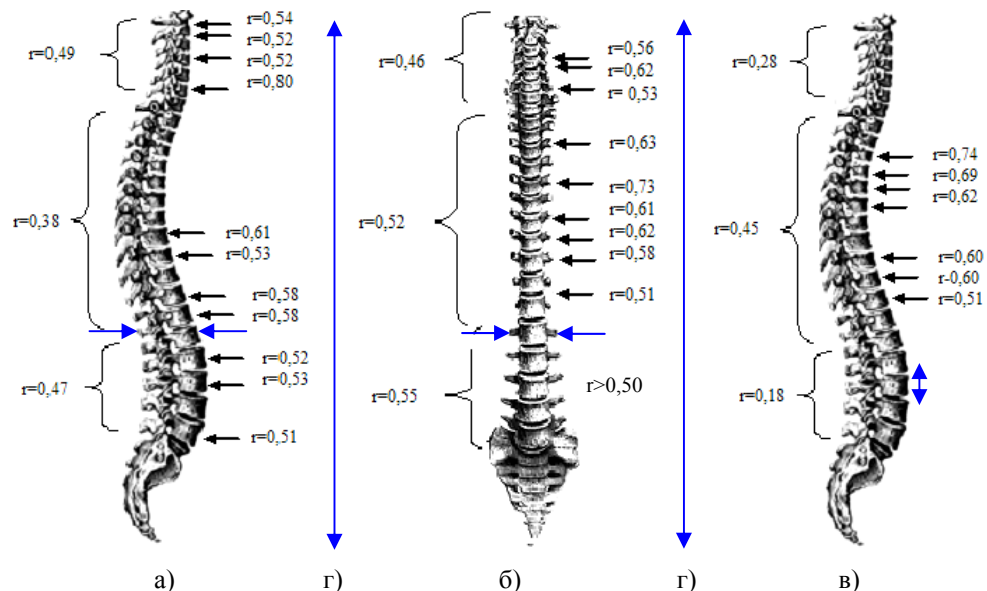


Рис. 2. Средние значения коэффициентов корреляции различных отделов позвоночного столба, уровни и значения наиболее выраженных корреляций между (а) продольным, (б) поперечным диаметрами, (в) передней высотой тела позвонка и (г) длиной позвоночника

Значительные связи длины позвоночного столба с поперечным диаметром тела позвонка характерны для уровней: $C_{IV} - 0,56 \pm 0,087$; $C_V - 0,62 \pm 0,076$; $C_{VII} - 0,53 \pm 0,087$; $Th_{IV} - 0,63 \pm 0,076$; $Th_{VI} - 0,73 \pm 0,075$; $Th_{VII} - 0,61 \pm 0,077$; $Th_{VIII} - 0,62 \pm 0,076$; $Th_{IX} - 0,58 \pm 0,088$; $Th_{X} - 0,51 \pm 0,09$; в поясничном отделе на всех уровнях $r > 0,50$. Передняя высота тела позвонка имеет значительную сопряженность с длиной позвоночного столба лишь в грудном отделе позвоночного столба, $r > 0,50$ отмечен на уровнях: $Th_{IV} - 0,74 \pm 0,068$; $Th_V - 0,69 \pm 0,078$; $Th_{VI} - 0,62 \pm 0,079$; $Th_{IX-X} - 0,60 \pm 0,079$; $Th_{XI} - 0,59 \pm 0,087$.

Таким образом, увеличение длины позвоночного столба ведет к увеличению продольного и поперечного размеров тел позвонков шейного отдела. Поперечный диаметр тела позвонка значительно коррелирует с длиной позвоночника практически на протяжении всего грудного отдела, тогда как продольный диаметр — лишь в нижнем грудном. В поясничном отделе оба размера тел позвонков значительно положительно связаны с длиной позвоночника. Передняя высота тела позвонка тесно сопряжена с длиной позво-

ночного столба на уровне грудного отдела, но на вершине грудного кифоза корреляции ослабевают ($r = 0,34$). На этом уровне задняя высота тел позвонков превалирует над передней.

Сопряженность размеров отверстий позвонков с длиной позвоночного столба неустойчива на протяжении докрестцового отдела позвоночного столба. В шейном и поясничном отделах отмечена отрицательная связь разной степени. Значительных и умеренных отрицательных величин корреляции продольного диаметра отверстий с длиной позвоночника достигают на уровнях: C_{II} ($-0,58 \pm 0,078$); C_{IV} ($-0,68 \pm 0,067$); C_{VII} ($-0,49 \pm 0,112$); L_{II} ($-0,49 \pm 0,112$); L_{IV} ($-0,65 \pm 0,067$); L_V ($-0,74 \pm 0,06$), поперечного – на уровнях: C_{IV} ($-0,54 \pm 0,055$); C_{VI} ($-0,57 \pm 0,067$); C_{VII} ($-0,50 \pm 0,054$); L_{IV} ($-0,73 \pm 0,063$); L_V ($-0,62 \pm 0,067$). В грудном отделе позвоночного столба отмечена положительная связь данных признаков различной выраженности, тесные связи отмечены на уровне Th_1 , коэффициент корреляции продольного размера составляет $0,83 \pm 0,052$, поперечного – $0,82 \pm 0,054$.

Закономерно значительное изменение направления и величины корреляций в переходных зонах позвоночного столба.

В $C-Th$ переходе коэффициент корреляции от отрицательных умеренных значений ($r_{длины} = -0,48$; $r_{ширины} = -0,50$ у C_{VII}) изменяется к значительным положительным ($r_{длины} = 0,83$; $r_{ширины} = 0,82$ у Th_1). В $Th-L$ переходе корреляции изменяются от слабых положительных значений до умеренных и слабых отрицательных. Подобная изменчивость корреляционных отношений основных морфометрических параметров позвонков сохраняется и с длиной различных отделов позвоночного столба.

Заключение

Продольный диаметр шейных и грудных позвонков в большей степени коррелирует с длиной позвоночника, чем поясничных, тогда как поперечный диаметр поясничных позвонков характеризуется значительной связью с длиной позвоночника по сравнению с шейными и грудными позвонками. Значительные корреляционные взаимоотношения продольного диаметра позвонка с длиной позвоночника определяют устойчивость позвоночно-двигательных сегментов в грудном отделе. Тесные связи поперечного диаметра позвонка с длиной позвоночного столба в поясничном отделе обуславливают, с одной стороны, подвижность, с другой стороны, стабильность за счет увеличения массивности позвонков при действии большей нагрузки. Значительные изменения значений коэффициента корреляции отмечены в переходных «опасных» зонах позвоночного столба.

Список литературы

1. **Нечаев, В. И.** Локомоторная морфология позвоночного столба: Теория и практика / В. И. Нечаев. – Смоленск : Смядынь, 2005. – 68 с.
2. **Нечаев, В. И.** Позвоночный столб человека – система составных рычагов / В. И. Нечаев, Е. В. Малащенко // Электронный математический и медико-биологический журнал. – 2007. – Т. 6, вып. 3. – С. 9.
3. **Нечаев, В. И.** Основы теории локомоторной морфологии позвоночного столба человека / В. И. Нечаев, Е. В. Малащенко // Электронный математический и медико-биологический журнал. – 2007. – Т. 6, вып. 3. – С. 23.

4. **Юдельсон, Я. Б.** Морфо-функциональные аспекты вертебронеурологии / Я. Б. Юдельсон, В. И. Нечаев // Неврологический журнал. – 2000. – Т. 5. – С. 33–36.
5. **Анисимова, Е. А.** Закономерности изменчивости формы и размеров костных структур позвонков на протяжении докрестцового отдела позвоночного столба / Е. А. Анисимова // Забайкальский медицинский вестник. Спец. выпуск, посвящ. 70-летию академика РАМН В. Н. Иванова. – Чита : Изд-во ЧГМА, 2008. – С. 21–24.
6. **Плохинский, Н. А.** Алгоритмы биометрии / Н. А. Плохинский. – М. : Изд-во МГУ, 1980. – 150 с.
7. **Лакин, Г. Ф.** Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1973. – 342 с.
8. **Власов, В. В.** Проблемы стандартизации в здравоохранении / В. В. Власов. – 2008. – № 1. – С. 45–47.

References

1. **Nechayev, V. I.** Lokomotornaya morfologiya pozvonochного stolba: Teoriya i praktika / V. I. Nechayev. – Smolensk : Smyadyn', 2005. – 68 s.
2. **Nechayev, V. I.** Pozvonochный stolb cheloveka – sistema sostavnykh ryuchagov / V. I. Nechayev, Ye. V. Malashchenkova // Elektronnyy matematicheskiy i mediko-biologicheskiy zhurnal. – 2007. – Т. 6, вып. 3. – С. 9.
3. **Nechayev, V. I.** Osnovy teorii lokomotornoй morfologii pozvonochного stolba cheloveka / V. I. Nechayev, Ye. V. Malashchenkova // Elektronnyy matematicheskiy i mediko-biologicheskiy zhurnal. – 2007. – Т. 6, вып. 3. – С. 23.
4. **Yudel'son, YA. B.** Morfo-funktsional'nyye aspekty vertebroneurologii / YA. B. Yudel'son, V. I. Nechayev // Nevrologicheskiy zhurnal. – 2000. – Т. 5. – С. 33–36.
5. **Anisimova, Ye. A.** Zakonomernosti izmenchivosti formy i razmerov kostnykh struktur pozvonkov na protyazhenii dokresttsovogo otdela pozvonochного stolba / Ye. A. Anisimova // Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. Spets. vypusk, posvyashch. 70-letiyu akademika RAMN V. N. Ivanova. – Chita : Izd-vo CHGMA, 2008. – С. 21–24.
6. **Plokhinskiy, N. A.** Algoritmy biometrii / N. A. Plokhinskiy. – М. : Izd-vo MGU, 1980. – 150 s.
7. **Lakin, G. F.** Biometriya / G. F. Lakin. – М. : Vysshaya shkola, 1973. – 342 s.
8. **Vlasov, V. V.** Problemy standartizatsii v zdravookhranении / V. V. Vlasov. – 2008. – № 1. – С. 45–47.

Анисимов Дмитрий Игоревич

аспирант, Саратовский государственный
медицинский университет
им. В. И. Разумовского (г. Саратов,
ул. Казачья Большая, 112)

E-mail: eaan@mail.ru

Anisimov Dmitriy Igorevich

Postgraduate student, Saratov State Medical
University named after V. I. Razumovsky
(Saratov, 112 Kazachya Bolshaya str.)

УДК 611.711.8-091(045)

Анисимов, Д. И.

Корреляции размеров позвоночного столба, его отделов и отдельных позвонков взрослых людей / Д. И. Анисимов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 5–10.

Б. И. Кантемирова, В. И. Григанов

ЭТНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450 У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В АСТРАХАНСКОМ РЕГИОНЕ¹

Аннотация. Впервые в Астраханском регионе проведено изучение генетического полиморфизма CYP1A2 по полиморфному маркеру C734A, CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A, CYP2D6 по полиморфному маркеру G1934A в группах детей пяти различных национальностей, проживающих на территории Астраханского региона. Выявлены этнические особенности в распределении частот генотипов, ассоциированных с быстрым и медленным метаболизмом лекарственных средств, что, по-видимому, требует адаптации схем терапии лекарственными средствами – субстратами для каждого этноса.

Ключевые слова: биотрансформация, изоферменты, полиморфизм генов, частоты распределения, этнические группы.

B. I. Kantemirova, V. I. Griganov

ETHNIC POLYMORPHISM OF P-450 CITOCYCHROM P450 ISOENZYMES IN CHILDREN RESIDING IN ASTRAKHAN REGION

Abstract. For the first time in the Astrakhan region the authors have studied the genetic polymorphism CYP1A2 on the polymorphic marker C734A, CYP2C19 on the polymorphic marker G681A, CYP2D6 on the polymorphic marker G1934A, in groups of children of five various nationalities living on the territory of Astrakhan region. The researchers have revealed ethnic features in distribution of frequencies of the genotypes associated with fast and slow metabolism of medical products, and that, apparently, demands adaptation of medical products therapy schemes – substrata for each ethnos.

Key words: biotransformation, isoenzymes, polymorphism of genes, frequencies of distribution, ethnic groups.

Введение

Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии является актуальной во всем мире. Наиболее уязвимыми в плане возникновения нежелательных побочных реакций (НПР) лекарственных средств (ЛС) являются дети. Связано это с возрастными физиологическими особенностями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, отсутствием полноценных клинических испытаний ЛС на детях, сложностью и специфичностью дозирования ЛС, недостаточностью специальных педиатрических лекарственных форм, отсутствием данных о терапевтических концентрациях лекарственных препаратов в зависимости от возраста и пола, в связи с чем мониторинг эффективности и

¹ Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук по проекту «Разработка алгоритмов персонализированной фармакотерапии в педиатрии на примере Астраханского региона» (МК-1767.2011.7). Сроки выполнения 2011–2012 гг.

безопасности фармакотерапии нередко производится по клиническому наблюдению, субъективным ощущениям ребенка и набору традиционных лабораторных и инструментальных исследований, как правило малоинформативных для обеспечения безопасной фармакотерапии.

Чаще всего НПР ЛС возникают при действии препаратов в средних терапевтических дозах и, как правило, обусловлены индивидуальным, генетически обусловленным ответом организма на введение лекарственного вещества. По данным литературных источников, именно генетические особенности пациентов определяют до 50 % всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность ЛС или НПР [1, 2].

Одной из причин неэффективности ЛС может быть носительство генов, ассоциированных с быстрым метаболизмом ЛС. Снижение клинической эффективности препаратов в этой ситуации обусловлено быстрой элиминацией лекарственных веществ из организма. При носительстве генов, ассоциированных с медленным метаболизмом ЛС – субстратов, можно ожидать возникновения побочных эффектов, связанных с кумуляцией препаратов [1–3].

Поскольку большинство нежелательных побочных эффектов возникает при действии препаратов в средних терапевтических дозах, именно фармакогенетические исследования основных этапов фармакокинетики препаратов являются одним из инструментов доказательной медицины и позволяют перевести фармакотерапию различных состояний у детей в разряд управляемых и предсказуемых процессов.

В плане метаболизма ЛС наиболее значимыми и хорошо изученными являются следующие изоферменты цитохрома Р450 печени: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 [3–5].

CYP2C19 представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 55 кДальтон. Ген CYP2C19 находится в десятой хромосоме, локусе 10q24.1-24.3. Субстратами являются амитриптилин, вальпроевая кислота, гексобарбитал, диазепам, дивольпроекснатрий, имипрамин, индометацин, карисопродол, кломипрамин, лансопразол, моклобемид, нелфинавир, нилутамид, омепразол, пантопразол, примидон, прогестерон, прогуанил, пропранолол, рабепразол, ритонавир, тенипозид, фенитоин, фенобарбитал, циклофосфамид, циталопрам, эзомепразол, варфарин, мефенитоин, мефобарбитал. Индукторы – карбамазепин, фенобарбитал, преднизон, рифампин. Ингибиторы – индометацин, кетоконазол, модафинил, пароксетин, пробеницид, рабепразол, ритонавир, тиклопедин, толбутамид, топирамат, троглитазон, хлорамфеникол, циметидин, флуоксетин. Ген CYP2C19 имеет ряд мутаций. Распространенность медленного типа метаболизма ЛС среди европейского населения составляет 2–5 %, среди азиатского 15–20 % [3–6].

CYP2D6 представляет собой белок, состоящий из 497 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДальтон. Ген CYP2D6 находится в 22-й хромосоме, локусе 22q13.1. Начинает определяться вскоре после рождения. В течение всей жизни активность не меняется. Метаболизирует более 20 % всех лекарственных препаратов. Субстратами являются большая группа психотропных препаратов, β -адреноблокаторов, наркотических анальгетиков, ненаркотических противовоспалительных средств, антиэстрогенов и др. В отличие от всех остальных изоферментов, CYP2D6 не имеет индукторов, имеет ряд ингибиторов, является самым полиморфным изоферментом [3–6].

Установлено, что у 5–10 % европейцев уровень активности цитохрома P450 2D6 очень низок, вплоть до полного его отсутствия, что связывают с полиморфизмом гена CYP2D6 [3–5, 7].

CYP1A2 представляет собой белок, состоящий из 515 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 58 кДальтон. Ген CYP1A2 находится в 15-й хромосоме, локусе 15q22-qter. CYP1A2 обнаруживается в основном в печени, отсутствует в печени новорожденных детей. К году его количество составляет 50 % от дозы взрослого, что необходимо учитывать при проведении терапии субстратами и ингибиторами CYP1A2 у детей раннего возраста. Изофермент цитохрома P450 CYP1A2 участвует в метаболизме лекарственных средств в первую, несинтетическую, фазу биотрансформации [3, 4]. Субстратами CYP1A2 являются более 30 лекарственных средств, принадлежащих к различным фармакологическим группам: амитриптилин, ацетаминофен, верапамил, галоперидол, дезипрамин, диазепам, зилеутон, имипрамин, клозапин, кофеин, напроксен, мексилитен, пропранолол, оланзапин, ретиноиды, теуфиллин, фенацетин, эстрадиол, варфарин и др. Индукторами являются фенобарбитал, омепразол, рифампицин, вещества, содержащиеся в сигаретном дыме и жареной на угле пище, содержащей бензопирены, и метилхолантрены, брокколи, брюссельская капуста. Ингибиторы представлены следующими лекарственными средствами: ципрофлоксацин, циметидин, кларитромицин, эритромицин. Следовательно, новорожденным детям и детям первого года жизни крайне осторожно необходимо проводить лечение, сочетающее в себе субстраты и ингибиторы CYP1A2, ввиду возрастного физиологического снижения активности изофермента CYP1A2 [3–5, 7].

Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся изучения полиморфизма генов изоферментов P450, крайне мало работ, посвященных изучению распределения частоты генотипов у детей в зависимости от этнической принадлежности. Учитывая то обстоятельство, что обособленные народности, проживающие в определенных эколого-географических условиях, с течением длительного времени могут формировать свои специфические способы ответа на ксенобиотики и лекарственные препараты, изучение полиморфизма генов, кодирующих выработку ферментных систем печени детей различных этнических групп, может существенно оптимизировать проводимую фармакотерапию, повысить ее эффективность и безопасность.

Цель исследования: определить частоты встречаемости генотипов изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 у детей русской, татарской, калмыцкой, ингушской и чеченской этнических групп, проживающих на территории Астраханского региона.

1. Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» (АГМА) Минздрава России в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук по проекту «Разработка алгоритмов персонализированной фармакотерапии в педиатрии на примере Астраханского региона» (МК-1767.2011.7). В исследование вошли 250 человек различных этнических групп: русские – 50 человек, калмыки – 50 человек, ингуши – 50 человек, чеченцы – 50 человек, татары – 50 человек.

Возраст обследуемых от 1 года до 18 лет. Обследование проводилось при добровольном согласии ребенка или его родителей после ознакомления с целями и задачами исследования.

Научное исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО АГМА Минздравсоцразвития России (протокол № 10 от 12.11.2010 г.). Этническая принадлежность определялась тем, как себя сами идентифицировали оба родителя. В качестве биологического материала использовалась цельная кровь, полученная из кубитальной вены. Определение полиморфизма изоферментов осуществляли методом полимеразной цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови, в лаборатории научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта Северо-Западного отделения РАМН (г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку результатов осуществляли методами непараметрической статистики с использованием программы GraphPad. Для изучения распределения частот генотипов изоферментов цитохрома P450 использовали метод χ^2 (уравнение Пирсона с поправкой Йейтса) и метод Фишера. Для изучения равновесного распределения частот генотипов в исследуемых этнических группах использовали формулу Харди – Вайнберга. Соответствие уравнению Харди – Вайнберга считали достоверным при $p > 0,05$.

2. Результаты и обсуждение

При изучении равновесного распределения частот изучаемых генотипов по полиморфным маркерам было установлено, что группа исследования ($n = 250$) соответствует равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$), что позволяет сделать вывод о репрезентативности выборки и достоверности полученных результатов.

При изучении частот распределения генотипов CYP1A2 по полиморфному маркеру C734A было выявлено равномерное и практически одинаковое распределение частот генотипа CC, ассоциированного с быстрым метаболизмом лекарственных средств – субстратов CYP1A2 во всех изучаемых этнических группах. Наибольшая частота встречаемости этого генотипа наблюдалась в группах детей татарской, калмыцкой и ингушской национальностей (табл. 1). Можно предположить, что в случае фармакотерапии лекарственными средствами – субстратами CYP1A2 детей татарской, калмыцкой и ингушской национальностей можно ожидать частого снижения клинической эффективности препаратов, поскольку препараты будут быстро элиминировать из организма.

Заслуживающим внимания является также и большая частота встречаемости генотипов СА и АА, предполагающих медленный метаболизм лекарственных средств – субстратов CYP1A2 во всех изучаемых этнических группах. С наибольшей частотой генотипы, ассоциированные с медленным метаболизмом, наблюдались у детей русской и чеченской национальностей – 64 и 58 % соответственно. Разница в частотах распределения генотипов, ассоциированных как с быстрым, так и с медленным метаболизмом ЛС – субстратов CYP1A2, во всех изучаемых этнических группах оказалась статистически недостоверной, что в целом отражает данные литературных источников [8, 9]. Вероятнее всего, изучаемые этносы, проживающие в течение длительного времени в одинаковых эколого-географических условиях Астраханского ре-

гиона, научились одинаково реагировать на воздействие веществ – субстратов CYP1A2 [10].

Таблица 1

Частоты встречаемости генотипов CYP1A2 (по полиморфному маркеру C734A), CYP2C19 (по полиморфному маркеру G681A), CYP2D6 (по полиморфному маркеру 1934 G > A) у детей различных этнических групп, проживающих на территории Астраханского региона

Изоферменты цитохрома P450	Генотипы	Этнические группы детей				
		Русские (n = 50)	Татары (n = 50)	Калмыки (n = 50)	Чеченцы (n = 50)	Ингуши (n = 50)
1	2	3	4	5	6	7
CYP1A2 (по полиморфному маркеру C734A)	CC	18 (36 %)	24 (49 %)	26 (51 %)	21 (42 %)	26 (52 %)
	CA + AA	32 (64 %)	26(51 %)	24 (49 %)	29 (58 %)	24 (48 %)
Метод χ^2		χ^2_1 – нд	$\chi^2_4; \chi^2_8; \chi^2_{10}$ – нд	$\chi^2_5; \chi^2_6$ – нд	$\chi^2_3; \chi^2_7$ – нд	$\chi^2_2; \chi^2_9$ – нд
Метод Фишера		Φ^2_1 – нд	$\Phi^2_4; \Phi^2_8; \Phi^2_{10}$ – нд	$\Phi^2_5; \Phi^2_6$ – нд	$\Phi^2_3; \Phi^2_7$ – нд	$\Phi^2_2; \Phi^2_9$ – нд
CYP2C19 (по полиморфному маркеру G681A)	GG	38 (77 %)	40 (80 %)	31 (62 %)	41 (82 %)	44 (88 %)
	GA + AA	12 (23 %)	10 (20 %)	19 (38 %)	9 (18 %)	6 (12 %)
Метод χ^2		χ^2_1 – нд	$\chi^2_4; \chi^2_8; \chi^2_{10}$ – нд	χ^2_5 – нд; χ^2_6 – д ($\chi^2_6 = 5,765$, $p = 0,0163$)	χ^2_3 – нд; χ^2_7 – д ($\chi^2_7 = 3,6$; $p = 0,0289$)	$\chi^2_2; \chi^2_9$ – нд
Метод Фишера		Φ^2_1 – нд	$\Phi^2_4; \Phi^2_8; \Phi^2_{10}$ – нд	Φ^2_5 – нд; Φ^2_6 – д (Φ^2_6 – $p = 0,0102$)	Φ^2_3 – нд; Φ^2_7 – д (Φ^2_7 – $p = 0,0280$)	$\Phi^2_2; \Phi^2_9$ – нд
CYP2D6 (по полиморфному маркеру 1934 G > A)	GG	39 (78 %)	34 (68 %)	44 (88 %)	33 (66 %)	40 (80 %)
	GG + AA	11 (22 %)	16(32 %)	6 (12 %)	17(34 %)	10(20 %)
Метод χ^2		χ^2_1 – нд	$\chi^2_4; \chi^2_8; \chi^2_{10}$ – нд	χ^2_6 – нд; χ^2_5 – д ($\chi^2_5 = 4,720$, $p = 0,0298$)	$\chi^2_3; \chi^2_7$ – д ($\chi^2_7 = 5,647$, $p = 0,0175$)	$\chi^2_2; \chi^2_9$ – нд
Метод Фишера		Φ^2_1 – нд	$\Phi^2_4; \Phi^2_8; \Phi^2_{10}$ – нд	Φ^2_6 – нд; Φ^2_5 – д (Φ^2_5 – $p = 0,0283$)	$\Phi^2_3; \Phi^2_7$ – д (Φ^2_7 – $p = 0,0163$)	$\Phi^2_2; \Phi^2_9$ – нд

Примечание. Метод χ^2 : χ_1^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и калмыцкой национальностей; χ_2^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и ингушской национальностей; χ_3^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и чеченской национальностей; χ_4^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и татарской национальностей; χ_5^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и татарской национальностей; χ_6^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и ингушской национальностей; χ_7^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и чеченской национальностей; χ_8^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей татарской и ингушской национальностей; χ_9^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей ингушской и чеченской национальностей; χ_{10}^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей татарской и чеченской национальностей. Метод Фишера: Φ_1^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и калмыцкой национальностей; Φ_2^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и ингушской национальностей; Φ_3^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и чеченской национальностей; Φ_4^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей русской и татарской национальностей; Φ_5^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и татарской национальностей; Φ_6^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и ингушской национальностей; Φ_7^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей калмыцкой и чеченской национальностей; Φ_8^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей татарской и ингушской национальностей; Φ_9^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей ингушской и чеченской национальностей; Φ_{10}^2 – сравнение частот встречаемости генотипов у детей татарской и чеченской национальностей; нд – разница в распределении частот генотипов недостоверна; д – разница в распределении частот генотипов достоверна.

В плане устойчивости популяции к воздействию определенных токсических факторов такой тип метаболизма свидетельствует об уязвимости и при отсутствии эффективных мер, направленных на коррекцию дозы и режима приема лекарств – субстратов CYP1A2, может способствовать формированию дезадаптации в дальнейшем. По-видимому, при проведении фармакотерапии данные группы детей требуют обязательного врачебного мониторинга с формированием персонализированных схем лечения (см. табл. 1).

При сравнении распределения частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у калмыков и ингушей нами выявлены этнические закономерности. С выраженной статистически достоверной разницей генотипы детей калмыцкой, ингушской и чеченской национальностей отличались друг от друга, что, по-видимому, требует адаптации схем терапии ЛС – субстратами CYP2C19 для каждого этноса. С наибольшей частотой генотип CYP2C19, определяемый по полиморфному маркеру G681A, ассоциированный с медленным метаболизмом лекарственных средств, встречался у детей калмыцкой национальности (см. табл. 1).

При изучении частот распределения генотипов CYP2D6 по полиморфному маркеру 1934 G > A в пяти изучаемых нами этнических группах также выявлена этническая специфичность. Выявленные частоты генотипов, ассоциированных как с быстрым, так и медленным типом биотрансформации лекарственных средств – субстратов CYP2D6 детей калмыцкой национальности, статистически достоверно отличались от таковых у детей татарской этнической группы (см. табл. 1). Медленный тип метаболизма лекарственных средств, играющий ключевую роль при возникновении нежелательных побочных реакций лекарственных средств, встречался у 32 % детей татарской этнической группы и 12 % детей калмыцкой национальности. Сравнивая по отдельности частоты распределения генотипов CYP2D6 по полиморфному маркеру 1934 G > A детей чеченской и ингушской этнической группы с частотами распределения соответствующих генотипов у детей калмыцкой национальности, выявили довольно существенные, статистически достоверные отличия. Можно предположить, что чеченцы и ингуши, несмотря на близкое родство, по-разному приспосабливаются к действию лекарственных веществ – субстратов CYP2D6. По-видимому, данное обстоятельство необходимо учитывать при разработке персонализированной фармакотерапии для каждого изучаемого этноса с целью профилактики нежелательных побочных эффектов (см. табл. 1).

Выводы

Изучение генетического полиморфизма CYP1A2 по полиморфному маркеру C734A в пяти этнических группах выявило равную частоту встречаемости генотипов, ассоциированных как с быстрым, так и с медленным метаболизмом ЛС – субстратов CYP1A2. Видимо, это можно объяснить глубоким родством и общностью реагирования на определенные ЛС и ксенобиотики изучаемых этнических групп, длительное время проживающих в одинаковых эколого-географических условиях Астраханского региона.

В то же время изучение полиморфизма генов CYP2C19 (по полиморфному маркеру G681A) и CYP2D6 (по полиморфному маркеру 1934 G > A) выявило наличие генетической этнической специфичности. По-видимому, с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии ЛС – субстратами CYP2C19 и CYP2D6 у детей необходимо разрабатывать алгоритмы персонализированной фармакотерапии для каждого этноса. Результаты данного исследования показали необходимость дальнейших этнических фармакогенетических исследований с целью повышения эффективности и безопасности медикаментозного лечения.

Список литературы

1. **Ingelman-Sundberg, M.** Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy / M. Ingelman-Sundberg, C. Rodriguez-Antona // *Phil Trans.* – 2005. – P. 1563–1570.
2. **Ingelman-Sundberg, M.** Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment / M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson, R. A. McLellan // *Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – P. 342–349.
3. **Кукес, В. Г.** Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – М. : Реафарм. – 2004. – 144 с.

4. **Сычев, Д. А.** Клиническая фармакогенетика : учеб. пособие / Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатьев [и др.] ; под ред. академика РАМН В. Г. Кукеса и академика РАМН Н. П. Бочкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 248 с.
5. **Ingelman-Sundberg, M.** Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment / M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson, R. A. McLellan // *Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – P. 342–349.
6. **Trenk, D.** Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents / D. Trenk, W. Hochholzer, M. F. Fromm [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2008. – № 20. – P. 1925–1934.
7. **Раменская, Г. В.** Фено- и генотипирование при назначении препаратов, метаболизирующихся CYP2D6 / Г. В. Раменская, А. Ю. Савченко, А. А. Агафонов [и др.]. // *Биологическая медицина.* – 2002. – Т. 2, № 134. – С. 159–160.
8. **Остапциев, А. В.** Полиморфизм гена CYP1A2 у телеутов Кемеровской области / А. В. Остапциев, А. В. Шабалдин, Е. А. Шерина [и др.] // *Успехи современного естествознания.* – 2006. – № 2. – С. 69–70.
9. **Lim, J. S.** Pharmacogenetics of CYP1A2, novel polymorphisms and haplotypes in three distinct Asian populations / J. S. Lim, O. Singh, R. D. Ramasamy [et al.] // *Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2010. – № 6. – P. 616–623.
10. **Хуснутдинова, Э. К.** Этногеномика и генетическая история народов Восточной Европы / Э. К. Хуснутдинова // *Вестник Российской академии наук.* – 2003. – Т. 73, № 7. – С. 614–621.

References

1. **Ingelman-Sundberg, M.** Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy / M. Ingelman-Sundberg, C. Rodriguez-Antona // *Phil Trans.* – 2005. – P. 1563–1570.
2. **Ingelman-Sundberg, M.** Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment / M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson, R. A. McLellan // *Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – P. 342–349.
3. **Kukes, V. G.** Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskiye aspekty / V. G. Kukes. – М. : Reafarm. – 2004. – 144 с.
4. **Sychev, D. A.** Klinicheskaya farmakogenetika : ucheb. posobiye / D. A. Sychev, G. V. Ramenskaya, I. V. Ignat'yev [i dr.] ; pod red. akademika RAMN V. G. Kukesa i akademika RAMN N. P. Bochkova. – М. : GEOTAR-Media. – 2007. – 248 с.
5. **Ingelman-Sundberg, M.** Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment / M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson, R. A. McLellan // *Trends Pharmacol Sci.* – 1999. – P. 342–349.
6. **Trenk, D.** Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents / D. Trenk, W. Hochholzer, M. F. Fromm [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2008. – № 20. – P. 1925–1934.
7. **Ramenskaya, G. V.** Фено- и генотипирование при назначении препаратов, метаболизирующих CYP2D6 / G. V. Ramenskaya, A. YU. Savchenko, A. A. Agafonov [i dr.]. // *Biologicheskaya meditsina.* – 2002. – Т. 2, № 134. – С. 159–160.
8. **Ostaptsiyev, A. V.** Polimorfizm gena CYP1A2 u teleutov Kemerovskoy oblasti / A. V. Ostaptsiyev, A. V. Shabaldin, Ye. A. Sherina [i dr.] // *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya.* – 2006. – № 2. – С. 69–70.
9. **Lim, J. S.** Pharmacogenetics of CYP1A2, novel polymorphisms and haplotypes in three distinct Asian populations / J. S. Lim, O. Singh, R. D. Ramasamy [et al.] // *Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2010. – № 6. – P. 616–623.

10. **Khusnutdinova, E. K.** Etnogenomika i geneticheskaya istoriya narodov Vostochnoy Yevropy / E. K. Khusnutdinova // Vestnik Rossiyskoy akademii nauk. – 2003. – Т. 73, № 7. – С. 614–621.

Кантемирова Бэла Исмаиловна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра педиатрии, Астраханская
государственная медицинская академия
(г. Астрахань, ул. Бакинская, 121)

E-mail: belakantemirova@rambler.ru

Kantemirova Bela Ismailovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of pediatrics,
Astrakhan State Medical Academy
(Astrakhan, 121 Bakinskaya str.)

Григанов Владимир Иванович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии,
Астраханская государственная
медицинская академия
(г. Астрахань, ул. Бакинская, 121)

E-mail: agma@astranet.ru

Griganov Vladimir Ivanovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of pediatrics,
Astrakhan State Medical Academy
(Astrakhan, 121 Bakinskaya str.)

УДК 616.36:577.15

Кантемирова, Б. И.

Этнический полиморфизм изоферментов цитохрома Р-450 у детей, проживающих в Астраханском регионе / Б. И. Кантемирова, В. И. Григанов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 11–19.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕНТОТИПА С ЦЕФАЛОТИПОМ И ФОРМОЙ ЛИЦА У ДЕТЕЙ г. ПЕНЗЫ

Аннотация. Объектом исследования послужили 143 ребенка в возрасте от 5 до 14 лет, проживающих в г. Пензе и Пензенской области. Установлено, что в период смены зубов наиболее типичным является долихоцефалическая форма головы и лептопрозопический тип лица. Нормоденты во всех возрастно-половых группах встречаются наиболее часто. Среди мальчиков полидентов больше, чем олигодентов во всех возрастных группах, среди девочек олигоденты и полиденты встречаются почти с одинаковой частотой. В обеих половых группах наиболее часто встречается сочетание нормодентии с долихоцефалией и лептопрозопией.

Ключевые слова: краниотип, дентотип, краниофациальный комплекс, детский возраст, зубочелюстная система.

O. V. Kalmin, E. L. Myasnikova, D. V. Nikishin

INTERRELATION OF DENTOTYPE WITH CEPHALOTYPE AND FACE SHAPE OF CHILDREN RESIDING IN PENZA

Abstract. The authors examined 143 children aged from 5 to 14 years living in Penza and the Penza region. It is established that during the change of teeth the most typical are the dolichocephalic shape of a head and a leptoprosopic face type. Normodents are the most often to meet in all ages and sexual groups. Among boys there are more polydents than oligodents in all age groups; among girls, oligodents and polydents are met almost with identical frequency. In both sexual groups the most often is a combination of normodenty with dolichocephaly and leptoprosopy.

Key words: craniotype, dentotype, craniofacial complex, children's age, dentoalveolar system.

Введение

В настоящее время особое внимание привлекает проблема взаимосвязи параметров физического и функционального статуса детей и подростков [1, 2]. Состояние зубочелюстной системы и, в частности, прорезывание постоянных зубов является объективным критерием нормального развития ребенка [3–7]. Большое внимание уделяется взаимосвязи соматотипов с одонтометрическими показателями: размерами и формой зубов [8, 9], размерами, формой зубных дуг и прикуса [10–12], показателями распространенности кариеса [13, 14]. Вместе с тем мало информации о зависимости прорезывания постоянных зубов от цефалотипов.

Также интересна взаимосвязь прорезывания постоянных зубов у детей различных возрастно-половых групп и различных цефалотипов в Пензе и Пензенской области. Результаты исследования, касающиеся региональных особенностей прорезывания постоянных зубов в связи с цефалотипами, могут использоваться для комплексной оценки состояния зубочелюстной системы,

создания банка данных регионов России для адекватного сравнения и оценки как региональных и этнических особенностей, так и характеристики процесса через определенный промежуток времени.

В связи с этим **целью данного исследования** было изучение региональных особенностей прорезывания постоянных зубов у детей г. Пензы и Пензенской области и его связи с типом лица и головы.

1. Материалы и методы исследования

Объектом исследования послужили 143 ребенка в возрасте от 5 до 14 лет, проживающих в г. Пензе (из них – 70 мальчиков и 73 девочки). Все обследованные дети были разделены на возрастные группы согласно возрастной периодизации, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (1965).

При исследовании зубов выделяли три степени их прорезывания [7]:

- 1 – прорезались режущий край или жевательные бугры (один или все) коронки зуба;
- 2 – прорезалась коронка зуба до уровня своего экватора;
- 3 – зуб прорезался полностью, т.е. до полного контакта с антагонистом, если таковой имеется.

В работе учитывались распространенность, интенсивность, сроки, диапазон и период прорезывания, а также последовательность, симметричность, половые особенности и прорезывание зубов-антагонистов.

Были использованы предложенные Е. Н. Полосухиной дентотипы, зависящие от количества прорезавшихся зубов (КПЗ) и значения интегрального показателя (ИП), который, в свою очередь, является суммой всех степеней прорезывания каждого зуба:

- **олигодент (О)** – если значения КПЗ и ИП ребенка находятся в пределах $< M - \sigma$ и $< M - 2\sigma$;
- **нормодент (Н)** – если значения КПЗ и ИП ребенка находятся в пределах $M \pm \sigma$;
- **полидент (П)** – если значения КПЗ и ИП ребенка находятся в пределах $> M + \sigma$ и $> M + 2\sigma$.

У всех детей проводили кефалометрию по общепринятой методике с учетом рекомендаций В. С. Сперанского (1988). В качестве инструментов использовали большой толстотный циркуль и стандартный штангенциркуль с ценой деления 0,1 мм. Форму головы определяли, используя головной индекс. При значении головного индекса менее 75,0 форму головы определяли как долихоцефалическую, 75,0–79,9 – мезоцефалическую, от 80 и более – брахицефалическую [15].

Тип лица определяли, используя лицевой индекс. Лицевой индекс, имеющий значение (по Garson) 79,0–83,9, определяет широкое лицо (эврипрозопное); 84,0–87,9 – среднее лицо (мезопрозопное); 88,0–92,9 – узкое лицо (лептопрозопное) [16].

Все полученные результаты были занесены в специально разработанный протокол исследования и обработаны вариационно-статистическими методами с помощью программного пакета Statistica 7.0. Для проверки нормальности распределения был использован критерий Шапиро – Уилкса.

2. Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показало, что у мальчиков в период первого детства наиболее часто встречалась долихоцефалическая форма головы (в 58,3 % случаев), реже – мезоцефалическая и брахицефалическая формы (в 21,9 и 19,8 % случаев соответственно). Среди девочек этой возрастной группы также преобладала долихоцефалическая форма головы (в 52,3 % случаев), мезоцефалическая и брахицефалическая формы встречались менее часто (в 24,1 и 23,6 % соответственно) (табл. 1, рис. 1). Половые различия были статистически достоверны только для брахицефалической формы ($P < 0,05$).

Таблица 1
Частота встречаемости формы головы в различные возрастные периоды (%)

Форма головы	Мальчики	Девочки	P
Период первого детства			
Долихоцефалия	58,3	52,3	$P > 0,05$
Мезоцефалия	21,9	24,1	$P > 0,05$
Брахицефалия	19,8	23,6	$P < 0,05$
Период второго детства			
Долихоцефалия	44,9	51,5	$P < 0,05$
Мезоцефалия	31,5	35,8	$P > 0,05$
Брахицефалия	23,6	12,7	$P < 0,05$
Подростковый период			
Долихоцефалия	47,5	68,0	$P < 0,05$
Мезоцефалия	28,3	21,5	$P < 0,05$
Брахицефалия	24,2	10,5	$P < 0,05$

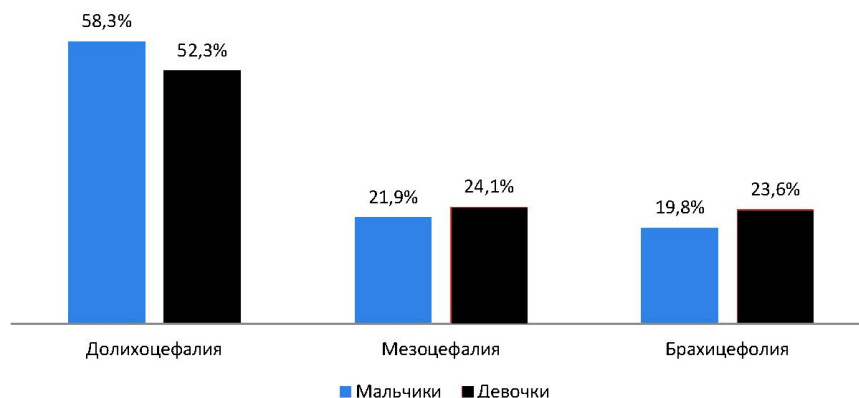


Рис. 1. Частота встречаемости формы головы в первом периоде детства

По значению лицевого индекса в этой возрастной группе чаще встречался лептопрозопический тип лица (у мальчиков – 45 %, у девочек – 47,5 %). Мезопрозопический тип лица был отмечен в 33,1 и 32,8 %, эврипрозопический – 21,9 и 19,7 % случаев у мальчиков и девочек соответственно (табл. 2, рис. 2). Половые различия по значению лицевого индекса в этой возрастной группе были статистически недостоверными ($P > 0,05$).

В периоде второго детства также преобладала долихоцефалическая форма головы. Она определялась у мальчиков в 44,9 %, у девочек – в 51,5 %

случаев. Мезоцефалическая форма составила 31,5 % случаев у мальчиков и 35,8 % у девочек, брахицефалическая форма – 23,6 и 12,7 % случаев соответственно (табл. 1, рис. 3). Половые различия были достоверны только для долихо- и брахицефалической форм ($P < 0,05$).

Таблица 2

Частота встречаемости типов лица
в различные возрастные периоды (%)

Тип лица	Мальчики	Девочки	<i>P</i>
Период первого детства			
Лептопрозопия	45,0	47,5	$P > 0,05$
Мезопрозопия	33,1	32,8	$P > 0,05$
Эврипрозопия	21,9	19,7	$P > 0,05$
Период второго детства			
Лептопрозопия	51,3	57,8	$P > 0,05$
Мезопрозопия	21,3	12,9	$P < 0,05$
Эврипрозопия	27,4	29,3	$P > 0,05$
Подростковый период			
Лептопрозопия	48,9	51,3	$P < 0,05$
Мезопрозопия	37,0	26,4	$P < 0,05$
Эврипрозопия	14,1	22,3	$P < 0,05$

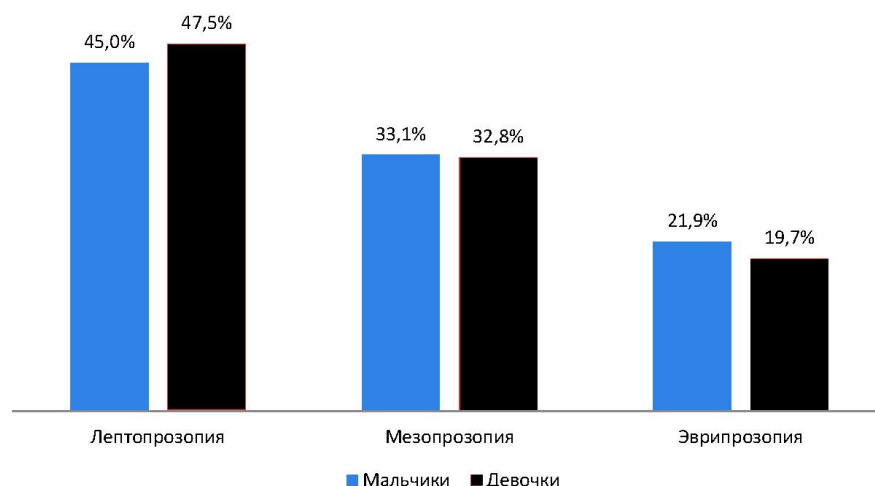


Рис. 2. Частота встречаемости типов лица в первом периоде детства

Лептопрозопия была отмечена в 51,3 % случаев среди мальчиков и в 57,8 % случаев среди девочек. Мезопрозопический тип лица составил 21,3 и 12,9 %, эврипрозопический – 27,4 и 29,3 % у мальчиков и девочек соответственно (табл. 2, рис. 4).

В подростковом периоде долихоцефалическая форма головы также оказалась наиболее типичной и встречалась у мальчиков в 47,5 %, а у девочек – в 68,0 % случаев. Мезоцефалическая форма головы у мальчиков и девочек составила 28,3 и 21,5 %, брахицефалическая форма – 24,2 и 10,5 % соответственно (табл. 1, рис. 5). Половые различия в подростковом периоде статистически достоверны для всех форм головы ($P < 0,05$).

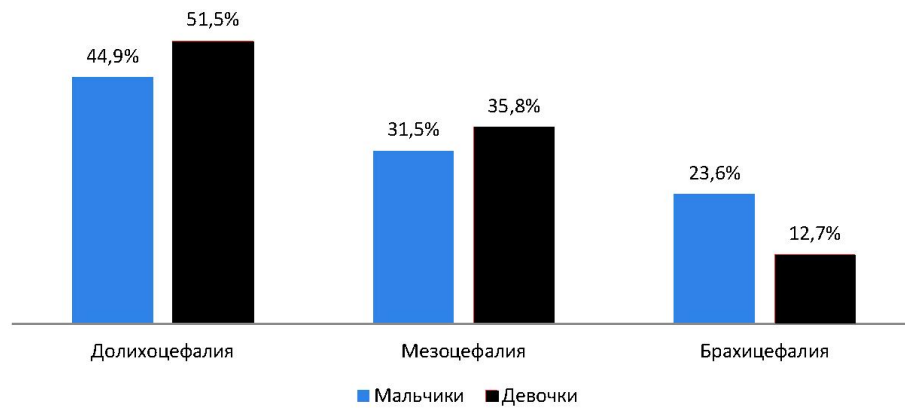


Рис. 3. Частота встречаемости формы головы во втором периоде детства

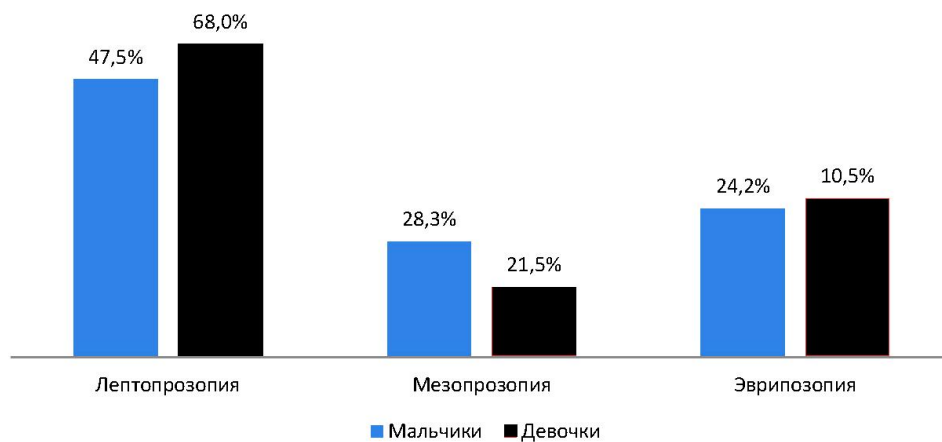


Рис. 4. Частота встречаемости типов лица во втором периоде детства

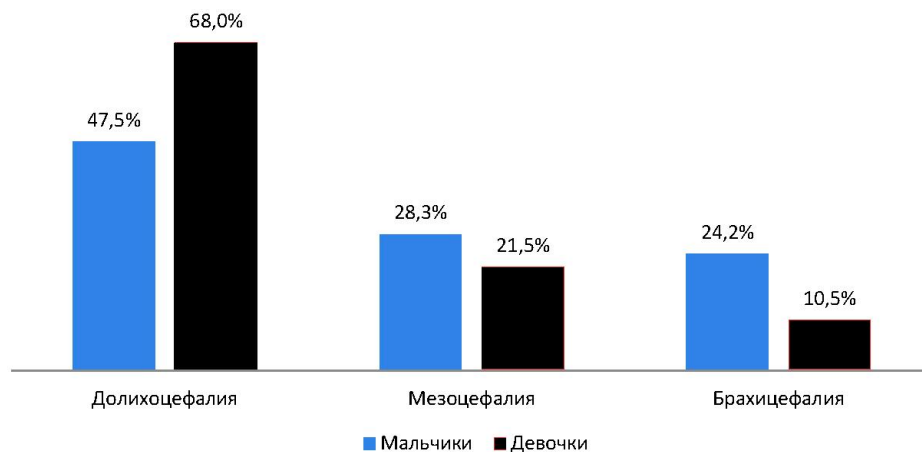


Рис. 5. Частота встречаемости формы головы в подростковом периоде

Лептопрозопический тип лица у мальчиков и девочек соответственно составил 48,9 и 58,3 %, мезопрозопический – 37,0 и 26,4 %, эврипрозопиче-

ский – 14,1 и 22,3 % (табл. 2, рис. 6). Половые различия статистически достоверны для всех типов лица ($P < 0,05$).

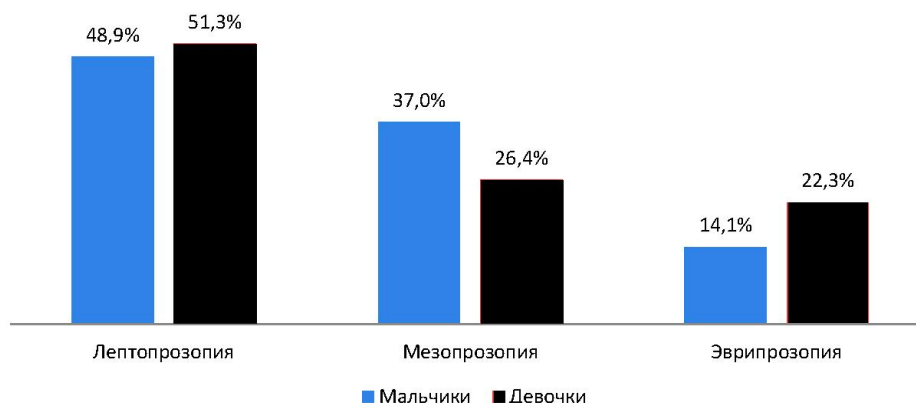


Рис. 6. Частота встречаемости типов лица в подростковом периоде

Исследование показало, что нормоденты в различных возрастно-половых группах составляют от 55 до 78 %. Полидентов и олигодентов среди девочек в периодах первого и второго детства примерно одинаковое количество (около 15 %), в подростковом возрасте девочек-олигодентов больше, чем полидентов, в 2,1 раза, а среди мальчиков полидентов больше, чем олигодентов, во всех возрастных группах в 1,3–1,4 раза (табл. 3, рис. 7–9).

Таблица 3

Распределение дентотипов детей в зависимости от пола и возраста (%)

Дентотипы	Мальчики	Девочки
Период первого детства		
Олигоденты	18,0	15,6
Нормоденты	58,0	68,6
Полиденты	24,0	15,8
Период второго детства		
Олигоденты	18,7	15,9
Нормоденты	55,0	68,2
Полиденты	26,3	15,9
Подростковый период		
Олигоденты	17,5	15,0
Нормоденты	60,0	78,0
Полиденты	22,5	7,0

Анализ сопряженности дентотипа и цефалотипа показал, что большинство детей всех цефалотипов в обеих половых группах являются нормодентами (57,7 % мальчиков и 71,6 % девочек). Олигодентов и полидентов было больше среди детей с долихоцефалической формой головы (табл. 4). Наиболее редко встречаются олигоденты и полиденты с брахицефалической формой головы, особенно среди девочек (1,2 и 1,0 %, соответственно).

Анализ сопряженности дентотипа и формой лица показал, что наиболее часто встречаются лептопрозопы-нормоденты (24,5 % мальчиков и 29,7 % де-

вочек), наиболее редко среди мальчиков – эврипрозопы-олигоденты (1,3 %), среди девочек – эврипрозопы-полиденты (1,1 %) (табл. 5).

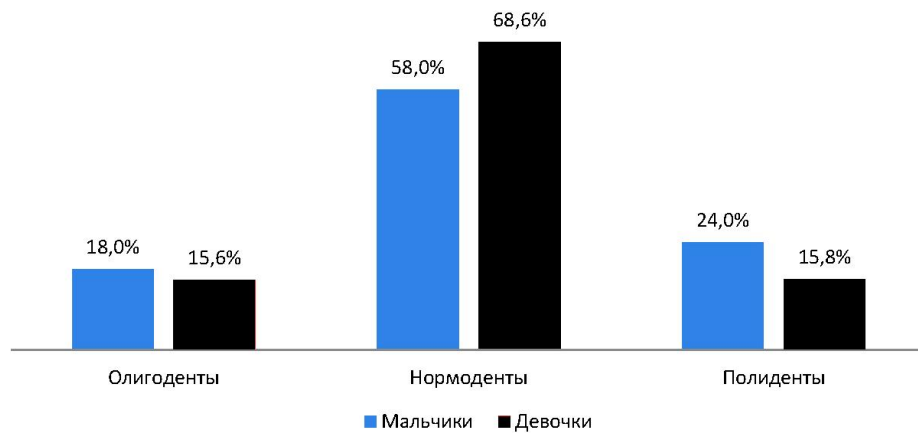


Рис. 7. Распределение дентотипов в первом периоде детства

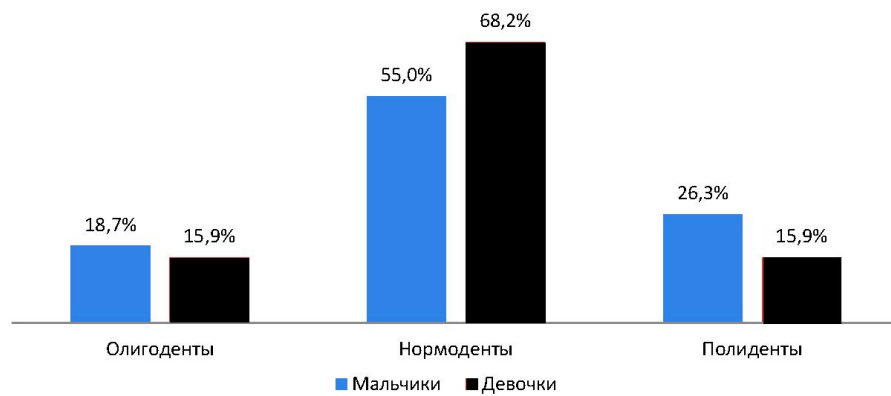


Рис. 8. Распределение дентотипов во втором периоде детства

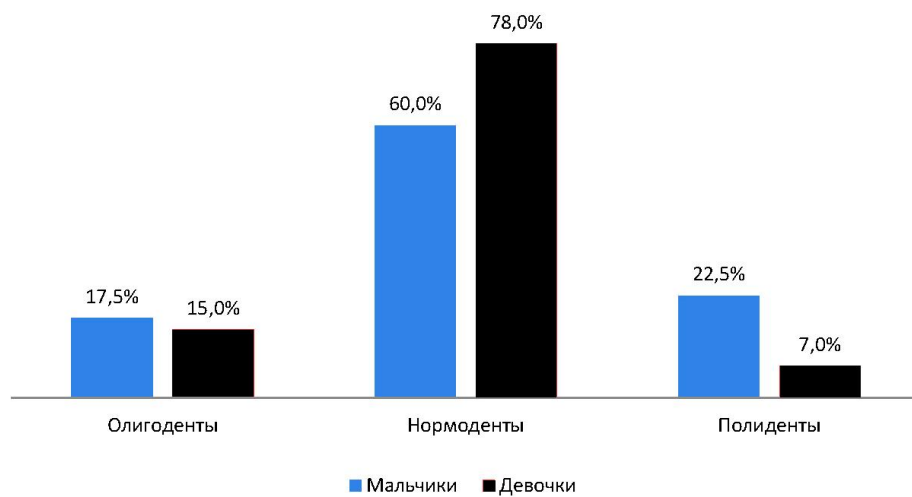


Рис. 9. Распределение дентотипов в подростковом периоде

Таблица 4

Частота встречаемости дентотипов
среди детей с различной формой головы, %

Дентотипы	Цефалотипы					
	Мальчики			Девочки		
	Брахице- фалия	Мезоце- фалия	Долихо- цефалия	Брахице- фалия	Мезоце- фалия	Долихо- цефалия
Олигоденты	2,8	4,3	11,9	1,2	1,0	13,3
Нормоденты	17,3	20,2	20,2	13,4	25,0	33,2
Полиденты	2,5	2,7	19,1	1,0	1,1	10,7

Таблица 5

Частота встречаемости дентотипов
среди детей с различной формой лица (%)

Дентотипы	Тип лица					
	Мальчики			Девочки		
	Эври- прозопы	Мезо- прозопы	Лепто- прозопы	Эври- прозопы	Мезо- прозопы	Лепто- прозопы
Олигоденты	1,3	7,8	8,9	2,7	1,0	11,8
Нормоденты	16,4	16,8	24,5	20,0	21,9	29,7
Полиденты	3,4	5,9	15,0	1,1	1,1	10,7

Таким образом, у детей, проживающих в г. Пензе и Пензенской области, в период смены зубов наиболее типичным является долихоцефалическая форма головы и лептопрозопический тип лица. Наименее часто во всех возрастных группах встречается брахицефалическая форма головы. В период первого детства и в подростковом возрасте реже всего встречается эврипрозопический тип лица, в период второго детства – мезопрозопический тип. Нормоденты во всех возрастно-половых группах встречаются наиболее часто и составляют от 55 до 78 %. Среди мальчиков полидентов больше, чем олигодентов, во всех возрастных группах, среди девочек олигоденты и полиденты встречаются почти с одинаковой частотой. В обеих половых группах наиболее часто встречается сочетание нормодентии с долихоцефалией и лептопрозопией.

Список литературы

1. **Додонова, Л. П.** Конституциональная особенность показателей физического развития детей / Л. П. Додонова // Гигиена и санитария. – 1994. – № 5. – С. 21–23.
2. **Назаров, К. А.** Оценка и коррекция функциональных нарушений у детей раннего возраста в зависимости от соматотипа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Назаров К. А. – М., 2011. – 23 с.
3. **Колесов, А. А.** Стоматология детского возраста / А. А. Колесов. – М. : Медицина, 1970. – 559 с.
4. **Николенко, В. Н.** Средние сроки прорезывания постоянных зубов у детей г. Саратова / В. Н. Николенко, В. С. Сперанский, Л. Б. Белугина // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 1. – С. 34–35.
5. **Кучма, В. Р.** Оценка физического развития как скрининг-тест выявления детей с донозологическими нарушениями / В. Р. Кучма, В. В. Чепрасов // Санитария и гигиена. – 2004. – № 4. – С. 39–42.

6. **Cameron, A. C.** Handbook of Pediatric Dentistry / A. C. Cameron, R. P. Widmer, W. Mosby. – London, 1997. – P. 410–414.
7. **Полосухина, Е. Н.** Индивидуально-типологическая изменчивость прорезывания постоянных зубов в связи с цефало- и соматотипами: клинко-анатомическое исследование : дис. ... канд. мед. наук / Полосухина Е. Н. – Волгоград, 2007. – 173 с.
8. **Манашев, Г. Г.** Изменчивость зубочелюстной системы в зависимости от пола и конституции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Манашев Г. Г. – Красноярск, 2000. – 21 с.
9. **Шарайкин, П. Н.** Соматометрическая, кефалометрическая и одонтометрическая характеристика женщин в зависимости от соматотипа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шарайкин П. Н. – Красноярск, 2000. – 21 с.
10. **Фирсова, И. В.** Кефалометрическая и типологическая характеристика строения головы саратовских женщин в возрасте 17–19 лет : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Фирсова И. В. – Саратов, 2003. – 22 с.
11. **Измайлова, Т. И.** Закономерности морфогенеза краниофациального комплекса в период смены зубов у детей с физиологической окклюзией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Измайлова Т. И. – Волгоград, 2006. – 22 с.
12. **Музурова, Л. В.** Морфотопогометрические закономерности конституции черепа при различных видах прикуса : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Музурова Л. В. – Волгоград, 2006. – 44 с.
13. **Шарайкина, Н. Г.** Конституциональные особенности строения зубочелюстной системы и поражаемость зубов кариесом у мужчин : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шарайкина Н. Г. – Красноярск, 1998. – 24 с.
14. **Чернявцева, Е. В.** Антропометрические, кефалометрические, одонтометрические характеристики индивидов с осложненным кариесом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Чернявцева Е. В. – Красноярск, 2005. – 24 с.
15. **Сперанский, В. С.** Основы медицинской краниологии / В. С. Сперанский. – М. : Медицина, 1988. – 288 с.
16. **Измайлова, Т. И.** Закономерности морфогенеза краниофациального комплекса в период смены зубов у детей с физиологической окклюзией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Измайлова Т. И. – Волгоград, 2006. – 22 с.

References

1. **Dodonova, L. P.** Konstitutsional'naya osobennost' pokazateley fizicheskogo razvitiya detey / L. P. Dodonova // Gigiyena i sanitariya. – 1994. – № 5. – S. 21–23.
2. **Nazarov, K. A.** Otsenka i korrektsiya funktsional'nykh narusheniy u detey ran-nego vozrasta v zavisimosti ot somatotipa : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Nazarov K. A. – M., 2011. – 23 s.
3. **Kolesov, A. A.** Stomatologiya detskogo vozrasta / A. A. Kolesov. – M. : Meditsina, 1970. – 559 s.
4. **Nikolenko, V. N.** Sredniye sroki prerezvaniya postoyannykh zubov u detey g. Saratova / V. N. Nikolenko, B. C. Speranskiy, L. B. Belugina // Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya. – 2003. – № 1. – S. 34–35.
5. **Kuchma, V. R.** Otsenka fizicheskogo razvitiya kak skринing-test vyavleniya detey s donozologicheskimi narusheniyami / V. R. Kuchma, V. V. Cheprasov // Sanitariya i gigiyena. – 2004. – № 4. – S. 39–42.
6. **Cameron, A. C.** Handbook of Pediatric Dentistry / A. C. Cameron, R. P. Widmer, W. Mosby. – London, 1997. – R. 410–414.
7. **Polosukhina, Ye. N.** Individual'no-tipologicheskaya izmenchivost' prerezvaniya postoyannykh zubov v svyazi s tsefalo- i somatotipami: kliniko-anatomicheskoye issledovaniye : dis. ... kand. med. nauk / Polosukhina Ye. N. – Volgograd, 2007. – 173 s.

8. **Manashev, G. G.** Izmenchivost' zubochelyustnoy sistemy v zavisimosti ot pola i konstitutsii : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / G. G. Manashev. – Krasnoyarsk, 2000. – 21 s.
9. **Sharaykin, P. N.** Somatometricheskaya, kefalometricheskaya i odontometricheskaya kharakteristika zhenshchin v zavisimosti ot somatotipa : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Sharaykin P. N. – Krasnoyarsk, 2000. – 21 s.
10. **Firsova, I. V.** Kefalometricheskaya i tipologicheskaya kharakteristika stroye-niya golovy saratovskikh zhenshchin v vozraste 17–19 let : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Firsova I. V. – Saratov, 2003. – 22 s.
11. **Izmaylova, T. I.** Zakonomernosti morfogeneza kraniofatsial'nogo komplek-sa v period smeny zubov u detey s fiziologicheskoy okklyuziyey : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Izmaylova T. I. – Volgograd, 2006. – 22 s.
12. **Muzurova, L. V.** Morfotopogeometricheskiye zakonomernosti konstitutsii cherepa pri razlichnykh vidakh prikusa : avtoref. dis. ... dokt. med. nauk / Muzurova L. V. – Volgograd, 2006. – 44 s.
13. **Sharaykina, N. G.** Konstitutsional'nyye osobennosti stroyeniya zubochelyustnoy sistemy i porazhayemost' zubov kariyesom u muzhchin : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Sharaykina N. G. – Krasnoyarsk, 1998. – 24 s.
14. **Chernyavtseva, Ye. V.** Antropometricheskiye, kefalometricheskiye, odontometricheskiye kharakteristiki individov s oslozhnennym kariyesom : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Chernyavtseva Ye. V. – Krasnoyarsk, 2005. – 24 s.
15. **Speranskiy, V. S.** Osnovy meditsinskoy kranilogii / V. S. Speranskiy. – M. : Meditsina, 1988. – 288 s.
16. **Izmaylova, T. I.** Zakonomernosti morfogeneza kraniofatsial'nogo komplek-sa v period smeny zubov u detey s fiziologicheskoy okklyuziyey : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Izmaylova T. I. – Volgograd, 2006. – 22 s.

Калмин Олег Витальевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: ovkalmin@gmail.com

Kalmin Oleg Vital'evich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of human anatomy,
Medical Institute, Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Мясникова Евгения Львовна

ассистент, кафедра стоматологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: freeboxxxx@inbox.ru

Myasnikova Evgeniya L'vovna

Assistant, sub-department of dentistry,
Medical Institute, Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Никишин Дмитрий Викторович

кандидат медицинских наук, старший
преподаватель, кафедра анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный университет
(г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: Nikishindv@gmail.com

Nikishin Dmitriy Viktorovich

Candidate of medical sciences, senior
lecturer, sub-department of human anatomy,
Medical Institute, Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

УДК 616.31

Калмин, О. В.

Взаимосвязь дентотипа с цефалотипом и формой лица у детей г. Пензы / О. В. Калмин, Е. Л. Мясникова, Д. В. Никишин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 20–30.

УДК 616.147.3-007.64-073.7

А. А. Алагулов, А. Н. Беляев

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОВАЗАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОКОАГУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

Аннотация. Метод эндовазальной электрокоагуляции в лечении варикозной болезни использован у 48 пациентов (1-я группа). Группу сравнения (2-я группа) составили 40 пациентов, оперированных с применением комбинированной венэктомии. Подробно описана техника эндовазальной электрокоагуляции, применяемые электроды и аппаратура. Показано, что эндовазальная электрокоагуляция по сравнению с комбинированной венэктомией является менее травматичным вмешательством (в 10,8 раза меньше площадь подкожных кровоизлияний), значительно превосходит по косметическим результатам (в 2,5 раза меньше длина кожных разрезов) и является достаточно радикальным вследствие полной облитерации просвета варикозных вен.

Ключевые слова: варикозная болезнь, эндовазальная электрокоагуляция, венэктомия, показания, техника.

A. A. Alagulov, A. N. Belyaev

APPLICATION OF ENDOVASCULAR ELECTROCOAGULATION FOR VARICOSITY

Abstract. The method of endovascular electrocoagulation was used for 48 patients (group 1). The comparison group (group 2) included 40 patients, which were operated using a combined venectomy. The article describes in detail a technique of the endovasal electrocoagulation and the applied electrodes and equipment. It is shown that the endovascular electrocoagulation is a less traumatic intervention compared to the combined venectomy. The area of subcutaneous hemorrhage is 10.8 times less and the length of skin incisions is 2.5 times less that demonstrates significant improvement of cosmetic results. In addition, the endovasal electrocoagulation leads to complete obliteration of varicose veins lumen which is quite radical.

Key words: varicose veins, endovascular electrocoagulation, venectomy, indications, technique.

Введение

Варикозная болезнь, одно из распространенных заболеваний в мире, затрагивает около 25 % взрослого населения. Высокая распространенность варикозной болезни конечностей связана с большими материальными затратами и снижением качества жизни [1–4]. Болезнь развивается, как правило, на фоне хронической клапанной недостаточности поверхностных вен и системы перфорантных вен на одной или обеих конечностях. Хирургическое лечение варикозной болезни позволяет снизить как экономические затраты на больного, так и повысить качество их жизни.

Лечение варикозной болезни направлено на устранение симптомов заболевания и предупреждение прогрессирования заболевания. Среди множества предложенных методов лечения следует выделить эластическую компрессию, склеротерапию и различные хирургические вмешательства [5–9].

Золотым стандартом лечения варикозной болезни является перевязка устья большой подкожной вены, стриппинг на бедре и иссечение расширенных вен на голени [10]. Такое оперативное пособие снижало до минимума количество рецидивов [11] и значительно улучшало качество жизни пациентов [12, 13]. Вместе с тем оперативное пособие связано с такими осложнениями, как длительные послеоперационные боли, кровоизлияния и гематомы, флебиты, повреждение нервов [14, 15].

В последние годы в практику хирургического лечения стали внедряться минимально инвазивные оперативные технологии с применением тепловой и лазерной энергии [16, 17]. Было доказано, что эндовазальная лазерная коагуляция эффективно окклюзирует просвет большой подкожной вены и исключает ее из кровообращения [18, 19]. Проведенные исследования показали, что после эндовазальной лазерной коагуляции меньше бывает осложнений, короче послеоперационный период и больные быстрее приступают к активной деятельности [18–20]. Немаловажно, что операция чаще проводится под местной анестезией.

К недостаткам метода следует отнести высокую стоимость оперативного вмешательства, связанную с применением дорогостоящей аппаратуры, одноразовых катетеров и волоконных проводников, а также частый рецидив заболевания вследствие реканализации коагулируемой вены [21]. Более надежным методом окклюзии варикозной вены является эндовазальная электрокоагуляция [22], однако этот метод не нашел широкого применения в клинике, ввиду отсутствия литературных данных по методике применения данного метода и оценки его эффективности в лечении варикозной болезни.

Цель работы: оптимизировать технику и оценить эффективность метода эндовазальной электрокоагуляции в лечении варикозной болезни.

1. Материалы и методы

Проведен анализ лечения 48 больных с варикозной болезнью, у которых использовался метод эндовазальной электрокоагуляции варикозных вен. Критериями включения больных в исследование являлись наличие варикозного расширения вен, по клинической классификации СЕАР классы с 2 до 4, информированное согласие больных, сафенофemorальный рефлюкс и клапанная недостаточность большой подкожной вены, подтвержденный их дуплексным сканированием. В исследование не включались больные с тромбозом глубоких вен в анамнезе, наличием артериальной недостаточности.

Дооперационное исследование включало дуплексное сканирование вен на наличие клапанной недостаточности, рефлюкса и наличие перфорантных вен. Больным назначались клинические анализы крови, коагулограмма, электрокардиограмма, консультация терапевта.

Эндовазальная электрокоагуляция проводилась с использованием аппарата для электрокоагуляции (ХВЧ-300-02 ЭлеПС) и биполярных электродов (рис. 1), которые через специальный разъем присоединялись к аппарату.

Начальный этап оперативного лечения включал перевязку устья большой подкожной вены у места впадения в бедренную из разреза длиной 3–4 см

в паховой области (этап Троянова – Транделенбурга) с обязательной перевязкой всех впадающих в устье венозных притоков. Затем в просвет дистальной части вены вводился электрод, который удавалось провести до средней трети голени или до медиальной лодыжки. При невозможности провести электрод до голени, выделяли начальный отдел большой подкожной вены у медиальной лодыжки и проводили электрод проксимально. При включении аппарата и вытягивании из вены электрода со скоростью 2–3 см/сек за счет высокой температуры (свыше 160 °С), создающейся в тканях, наступает обезвоживание и коагуляция белков стенки вены с последующей облитерацией ее просвета. В зависимости от диаметра вены коагуляция проводилась электродами, имеющими диаметр головок от 3 до 5 мм. Это важно, так как для облитерации просвета вены необходим плотный контакт с ее стенкой.

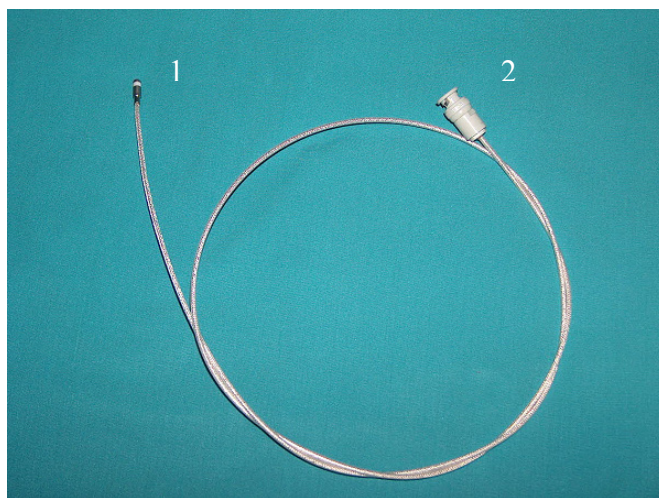


Рис. 1. Биполярный электрод для эндовазальной электрокоагуляции вен:
1 – головка электрода; 2 – разъем для присоединения электрода к аппарату

В послеоперационном периоде через 4–5 суток с момента производства операции, а также через два, шесть месяцев проводилось ультразвуковое исследование вен для изучения степени облитерации коагулируемых вен, возможной реканализации их просвета с оценкой васкуляризации сафенофеморального соустья, наличия и состояния перфорантных вен.

Для оценки характера и степени повреждения варикозных вен нами проводилось гистологическое исследование вены после электрокоагуляции, взятой интраоперационно, путем резекции участка вены из разреза в паховой области. Препараты готовили, окрашивали по стандартной методике и рассматривали под увеличением $\times 40$ и 160 . Для сравнения эффективности эндовазальной электрокоагуляции в лечении варикозной болезни (1-я группа) исследовались 40 больных после комбинированной венэктомии (2-я группа).

2. Результаты исследования и их обсуждение

Техника эндовазальной электрокоагуляции. Эндовазальная электрокоагуляция основана на тепловом воздействии тока высокой частоты на сосудистую стенку и служит для выключения из кровотока поверхностных маги-

стральных вен и их крупных протоков. Коагуляция проводилась нами электродами, имеющими диаметр головок от 3 до 5 мм. В зависимости от диаметра вены применяют для коагуляции электрод с большим или меньшим диаметром головки. Метод основан на коагулирующем действии токов высокой частоты на внутреннюю оболочку сосудистой стенки. При подключении тока высокой частоты к биполярному электроду создается высокая температура, которая при медленном выведении электрода из просвета вены вызывает ее электрокоагуляцию.

Однако эта методика требует от хирурга определенных навыков, так как при этой методике есть вероятность кожного ожога при несоблюдении техники ее выполнения. Технические условия метода заключаются в равномерном извлечении электрода из просвета вены со скоростью 2–3 см/сек. При поверхностном расположении вены целесообразно по ходу вены инфльтрировать холодный 0,9 % раствор хлорида натрия, что предупреждает повреждение подкожной жировой клетчатки и подкожных нервов. Для эффективной электрокоагуляции диаметр просвета коагулируемой вены не должен превышать 7–8 см, иначе вследствие неполного контакта электрода со стенкой вены последняя достаточно не коагулируется, что является причиной неполной ее облитерации и последующей реканализации.

Состояние большой подкожной вены после эндовазальной электрокоагуляции у 26 больных в послеоперационном периоде (через четыре–пять суток после операции) изучалось с помощью дуплексного сканирования. Частичное локальное сохранение кровотока по стволу большой подкожной вены на бедре обнаружено у трех больных, причем у двух – интраоперационно диаметр вены на бедре превышал 8 мм.

Использование эндовазальной электрокоагуляции вен у больных с варикозной болезнью способствовало значительному улучшению как функциональных, так и косметических результатов (табл. 1)

Таблица 1

Сравнительная оценка результатов оперативного лечения варикозной болезни нижних конечностей методом эндовазальной электрокоагуляции (1-я группа) и комбинированной венэктомии (2-я группа)

Группы	Койко-дни до операции	Койко-дни после операции	Площадь подкожных кровоизлияний (см ²)	Общая длина операционных разрезов (см)	Антибактериальная терапия проводилась (%)
1-я группа	1,3 ± 0,8	9,7 ± 0,24	4 ± 0,1	12 ± 0,8	27,3
2-я группа	1,9 ± 0,4	10,5 ± 0,22 <i>P</i> < 0,05	43,4 ± 1,2 <i>P</i> < 0,001	30 ± 2 <i>P</i> < 0,001	57,4

При сравнительном анализе эффективности комбинированной венэктомии и эндовазальной электрокоагуляции выявлено, что продолжительность дооперационного периода практически в обеих группах была одинакова и не превышала двух суток. В послеоперационном периоде у больных 2-й группы выявлено достоверное увеличение продолжительности госпитализации, связанное с наличием подкожных гематом и кровоизлияний, требующих допол-

нительного физиотерапевтического лечения. У больных 1-й группы наблюдалось существенное уменьшение суммарной длины кожных разрезов, что нередко являлось определяющим в выборе метода оперативного лечения. У 23 (57,5 %) пациентов после комбинированной венэктомии использовались с профилактической и лечебной целью антибиотики, тогда как после электрокоагуляции – только у 12 (25 %). У больных при осложненных формах варикозной болезни с липосклерозом и индурацией подкожно-жировой клетчатки в нижней трети голени разрезы по ходу варикозных узлов неизбежно приводят к краевому некрозу и вторичному заживлению послеоперационных ран. Эндовазальная электрокоагуляция вен в данной области позволяет облитерировать просвет подкожной вены и устье перфорантных вен без разрезов кожи. Это позволяет избежать кожных осложнений и улучшить результаты оперативного лечения.

Для оценки степени облитерации эндовазально коагулируемых вен проводили их гистологическое исследование. При морфологическом исследовании фрагментов вен после выполненной эндовазальной электрокоагуляции выявлено, что на всем протяжении отсутствует эндотелиальная выстилка, просвет вены резко сужен до щелевидной формы с участками обугливания мягких тканей. Мышечная оболочка была отечной, наблюдались дегенеративно-дистрофические изменения в виде разволокнения и фрагментации мышц с образованием «оптических пустот» в стенке (рис. 2). Эти морфологические изменения после электрокоагуляции вены являются основой для надежной облитерации вены на фоне эластической компрессии.

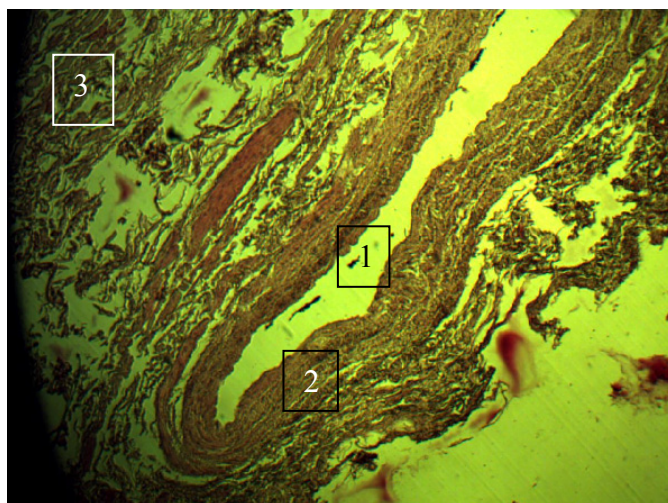


Рис. 2. Гистологическое исследование вены после эндовазальной электрокоагуляции: 1 – просвет вены; 2 – стенка вены; 3 – подкожно-жировая клетчатка. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 10×40

Заключение

Метод эндовазальной электрокоагуляции основан на тепловом повреждении стенки варикозно измененной вены с развитием в ней дегенеративно-дистрофических изменений и отеком, что в последующем приводит к стойкой облитерации венозного просвета.

Эндовазальная электрокоагуляция в лечении варикозной болезни является малоинвазивным оперативным вмешательством, имеющим преимущества перед классической комбинированной венэктомией в виде существенного уменьшения суммарной длины кожных разрезов, что нередко являлось определяющим в выборе метода операции. После эндовазальной электрокоагуляции сокращалась длительность пребывания больных в стационаре, вследствие снижения травматичности операции (значительное уменьшение площади подкожных кровоизлияний и гематом).

Список литературы

1. **Callam, M. J.** Epidemiology of varicose veins / M. J. Callam // *British Journal of Surgery*. – 1994. – Vol. 81. – P. 167–173.
2. **Smith, J. J.** Evaluating and improving health-related quality of life in patients with varicose veins / J. J. Smith, A. M. Garratt, M. Guest [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 1999. – Vol. 30. – P. 710–719.
3. **Van den Oever, R.** Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. An underestimated public health problem / R. Van den Oever, B. Hepp, B. Debbaut, I. Simon // *International Angiology*. – 1998. – Vol. 17. – P. 161–167.
4. **Ruckley, C. V.** Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations (The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population) / C. V. Ruckley, C. J. Evans, P. L. Allan [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 36. – P. 520–525.
5. **Samuels, P. B.** Technique of varicose vein surgery / P. B. Samuels // *American Journal of Surgery*. – 1981. – Vol. 142. – P. 239–244.
6. **Rutherford, R. B.** The fate of residual saphenous veins after partial removal or ligation / R. B. Rutherford, J. D. Sawyer, D. N. Jones // *Journal of Vascular Surgery*. – 1990. – Vol. 12. – P. 422–428.
7. **Goren, G.** Invaginated axial saphenectomy by a semirigid stripper: Perforate-invaginate stripping / G. Goren, A. E. Yellin // *Journal of Vascular Surgery*. – 1994. – Vol. 20. – P. 970–977.
8. **Walsh, J.** Femoral venous reflux abolished by greater saphenous vein stripping / J. Walsh, J. J. Bergan, S. Beeman, T. P. Comer // *Annals Vascular Surgery*. – 1994. – Vol. 8. – P. 566–570.
9. **Harris, E. J.** Radiofrequency ablation of the long saphenous vein without high ligation versus high ligation a stripping for primary varicose veins: Pros and cons / E. J. Harris // *Semin. Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 15. – P. 34–38.
10. **Durkin, M. T.** A prospective randomized trial of Pin versus conventional stripping in varicose vein surgery / M. T. Durkin, E. P. Turton, D. J. Scott, D. C. Berridge // *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 1999. – Vol. 81. – P. 171–174.
11. **Dwerryhouse, S.** Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: five-year results of a randomized trial / S. Dwerryhouse, B. Davies, K. Harradine, J. J. Earnshaw // *Journal of Vascular Surgery*. – 1999. – Vol. 29. – P. 589–592.
12. The effect of long saphenous vein stripping on quality of life / R. K. MacKenzie [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 35. – P. 1197–1203.
13. **Durkin, M. T.** Long saphenous vein stripping and quality of life – a randomized trial / M. T. Durkin, E. P. L. Turton, L. D. Wijesinghe [et al.] // *European Journal of Vascular Surgery*. – 2001. – Vol. 21. – P. 545–549.
14. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs / T. Rautio [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 35. – P. 958–965.

15. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (Closure procedure) versus ligation and stripping in selected patient population (EVOLVE Study) / F. Lurie [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 38. – P. 207–214.
16. **Min, R. J.** Endovenous EVL treatment of saphenous vein reflux: long-term results / R. J. Min, N. Khilnani, S. E. Zimmet // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 991–996.
17. **Proebstle, T. M.** Infrequent early recanalization of greater saphenous vein after endovenous EVL treatment / T. M. Proebstle [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 38. – P. 511–516.
18. **Mundy, L.** Systematic review of endovenous EVL treatment for varicose veins / L. Mundy, T. L. Merlin, R. A. Fitridge, J. E. Hiller // *British Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 92. – P. 1189–1194.
19. **Morrison, N.** Saphenous ablation: what are the choices, EVL or RF energy / N. Morrison // *Semin. Vascular Surgery*. – 2005. – Vol. 18. – P. 15–18.
20. **Agus G. B.** The first 1000 cases of Italian Endovenous-EVL Working Group (IEWG). Rationale, and long-term outcomes for the 1999–2003 period / G. B. Agus, S. Mancini, G. Magi // *International Journal of Angiology*. – 2006. – Vol. 25. – P. 209–215.
21. **Theivacumar, N. S.** Neovascularisation and Recurrence 2 Years After Varicose Vein Treatment for Sapheno-Femoral and Great Saphenous Vein Reflux: A Comparison of Surgery and Endovenous Laser Ablation Original Research Article / N. S. Theivacumar, R. Darwood, M. J. Gough // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 38. – P. 203–207.
22. **Корчагина, В. Ю.** Эндовазальная электрокоагуляция с подкожным пересечением варикозных и перфорантных вен / В. Ю. Корчагина, Ю. И. Седов // *Новые технологии в хирургии : материалы Международ. хирургического конгр. 5–7 октября 2005 г. – Ростов на/Д., 2005. – С. 23.*

References

1. **Callam, M. J.** Epidemiology of varicose veins / M. J. Callam // *British Journal of Surgery*. – 1994. – Vol. 81. – P. 167–173.
2. **Smith, J. J.** Evaluating and improving health-related quality of life in patients with varicose veins / J. J. Smith, A. M. Garratt, M. Guest [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 1999. – Vol. 30. – P. 710–719.
3. **Van den Oever, R.** Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. An underestimated public health problem / R. Van den Oever, B. Hepp, B. Debbaut, I. Simon // *International Angiology*. – 1998. – Vol. 17. – P. 161–167.
4. **Ruckley, C. V.** Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations (The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population) / C. V. Ruckley, C. J. Evans, P. L. Allan [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 36. – P. 520–525.
5. **Samuels, P. B.** Technique of varicose vein surgery / P. B. Samuels // *American Journal of Surgery*. – 1981. – Vol. 142. – P. 239–244.
6. **Rutherford, R. B.** The fate of residual saphenous veins after partial removal or ligation / R. B. Rutherford, J. D. Sawyer, D. N. Jones // *Journal of Vascular Surgery*. – 1990. – Vol. 12. – P. 422–428.
7. **Goren, G.** Invaginated axial saphenectomy by a semirigid stripper: Perforate-invaginate stripping / G. Goren, A. E. Yellin // *Journal of Vascular Surgery*. – 1994. – Vol. 20. – P. 970–977.
8. **Walsh, J.** Femoral venous reflux abolished by greater saphenous vein stripping / J. Walsh, J. J. Bergan, S. Beeman, T. P. Comer // *Annals Vascular Surgery*. – 1994. – Vol. 8. – P. 566–570.

9. **Harris, E. J.** Raidofrequency ablation of the long saphenous vein without high loigstion versus high ligation a stripping for primary varicose veins: Pros and cons / E. J. Harris // *Semi. Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 15. – P. 34–38.
10. **Durkin, M. T.** A prospective randomized trial of Pin versus conventional stripping in varicose vein surgery / M. T. Durkin, E. P. Turton, D. J. Scott, D. C. Berridge // *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 1999. – Vol. 81. – P. 171–174.
11. **Dwerryhouse, S.** Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: five-year results of a randomized trial / S. Dwerryhouse, B. Davies, K. Harradine, J. J. Earnshaw // *Journal of Vascular Surgery*. – 1999. – Vol. 29. – P. 589–592.
12. The effect of long saphenous vein stripping on quality of life / R. K. MacKenzie [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 35. – P. 1197–1203.
13. **Durkin, M. T.** Long saphenous vein stripping and quality of life – a randomized trial / M. T. Durkin, E. P. L. Turton, L. D. Wijesinghe [et al.] // *European Journal of Vascular Surgery*. – 2001. – Vol. 21. – P. 545–549.
14. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs / T. Rautio [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2002. – Vol. 35. – P. 958–965.
15. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (Closure procedure) versus ligation and stripping in selected patient population (EVOLVEs Study) / F. Lurie [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 38. – P. 207–214.
16. **Min, R. J.** Endovenous EVL treatment of saphenous vein reflux: long-term results / R. J. Min, N. Khilnani, S. E. Zimmet // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 991–996.
17. **Proebstle, T. M.** Infrequent early recanalization of greater saphenous vein after endovenous EVL treatment / T. M. Proebstle [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2003. – Vol. 38. – P. 511–516.
18. **Mundy, L.** Systematic review of endovenous EVL treatment for varicose veins / L. Mundy, T. L. Merlin, R. A. Fitridge, J. E. Hiller // *British Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 92. – P. 1189–1194.
19. **Morrison, N.** Saphenous ablation: what are the choices, EVL or RF energy / N. Morrison // *Semin. Vascular Surgery*. – 2005. – Vol. 18. – P. 15–18.
20. **Agus G. B.** The first 1000 cases of Italian Endovenous-EVL Working Group (IEWG). Rationale, and long-term outcomes for the 1999–2003 period / G. B. Agus, S. Mancini, G. Magi // *International Journal of Angiology*. – 2006. – Vol. 25. – P. 209–215.
21. **Theivacumar, N. S.** Neovascularisation and Recurrence 2 Years After Varicose Vein Treatment for Sapheno-Femoral and Great Saphenous Vein Reflux: A Comparison of Surgery and Endovenous Laser Ablation Original Research Article / N. S. Theivacumar, R. Darwood, M. J. Gough // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 38. – P. 203–207.
22. **Korchagina, V. YU.** Endovazal'naya elektrokoagulyatsiya s podkozhnym pere-seche-niyem varikoznykh i perforantnykh ven / V. YU. Korchagina, YU. I. Sedov // *Novyye tekhnologii v khirurgii : materialy Mezhdunarod. khirurgicheskogo kongr. 5–7 oktyabrya 2005 g.* – Rostov na /D., 2005. – S. 23.

Алагулов Алексей Александрович
врач-хирург, Мордовская
республиканская клиническая больница;
аспирант, Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева
(г. Саранск, ул. Пролетарская, 63)

E-mail: Dr.alagulov@yandex.ru

Alagulov Aleksey Aleksandrovich
Surgeon, Mordovia Republican Clinical
Hospital, postgraduate student, Mordovia
State University named after N. P. Ogaryov
(Saransk, 63 Proletarskaya str.)

Беляев Александр Назарович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей хирургии
и анестезиологии им. Н. И. Атясова,
Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огарева
(г. Саранск, ул. Пролетарская, 63)

E-mail: belyaevan@mail.ru

Belyaev Aleksandr Nazarovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of general
surgery and anesthesiology named
after N. I. Atyasov, Mordovia State
University named after N. P. Ogaryov
(Saransk, 63 Proletarskaya str.)

УДК 616.147.3-007.64-073.7

Алагулов, А. А.

Применение эндовазальной электрокоагуляции в лечении варикозной болезни / А. А. Алагулов, А. Н. Беляев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 31–39.

ВЛИЯНИЕ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

Аннотация. Онкологические больные являются группой риска в отношении развития инфекционных заболеваний. Гнойно-воспалительные осложнения у них развиваются значительно чаще, чем у пациентов, не страдающих опухолевыми заболеваниями. Оппортунистические инфекции являются клинически неблагоприятным фактором, плохо поддаются специфической терапии и имеют тенденцию к множественным рецидивам из-за отсутствия у организма специфического иммунного ответа к данным инфекциям. В работе представлены данные собственных исследований по развитию оппортунистических инфекций у больных лимфопролиферативными заболеваниями, проживающих в условиях Севера.

Ключевые слова: гемобластозы, пневмония, бронхит, фарингит, синусит, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость.

N. B. Bulieva

INFLUENCE OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS OF A RESPERATORY SYSTEM ON THE COURSE AND PREDICTION OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES IN PEOPLE RESIDING IN THE NORTH

Abstract. Patients with cancer enter a risk group of infectious diseases development. Pyo-inflammatory complications in such patients are developed significantly more frequently than in patients not suffering from tumor diseases. Opportunistic infections are clinically a negative factor; they hardly yield to specific therapy and have a tendency to repeatedly relapse due to the absence of the specific immune response to the infection in an organism. The article presents the results of the author's research of the development of opportunistic infections in patients with lymphoproliferative diseases, residing in the North.

Key words: hemoblastosis, pneumonia, bronchitis, pharyngitis, sinusitis, overall survival, relapse-free survival.

Введение

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) являются одной из самых актуальных проблем современной медицины. Полихимиотерапия ЛПЗ позволяет значительно увеличить количество и длительность клинико-гематологических ремиссий. Одновременно отмечается учащение инфекционных осложнений при этой патологии, вызванных возбудителями оппортунистических инфекций (ОИ), как результата приобретенного иммунодефицита [1, 2]. Инфекции у данной группы пациентов характеризуются рядом особенностей, которые включают скудность клинических проявлений, стремительность в развитии, полиэтиологичность.

В настоящее время у больных ЛПЗ большое внимание уделяется мониторингу клинических проявлений инфекционного процесса, а также оценке риска наступления неблагоприятного клинического исхода, в зависимости от вида инфекционных осложнений [3–6]. Спектр возбудителей инфекционных осложнений во многом зависит от локализации патологического процесса, характера проводимых лечебных и диагностических процедур, поэтому так важен постоянный микробиологический мониторинг за составом аутофлоры пациентов. По данным Н. С. Багировой, инфекции при гемобластозах обусловлены в 37 % случаях грамположительными кокками, в 34 % – грибами, в 21 % – грамотрицательными палочками, в 8 % – различными прочими возбудителями.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния оппортунистических инфекций дыхательных путей на течение и прогноз лимфопролиферативных заболеваний. В связи с этим нами была поставлена **задача** проанализировать пятилетнюю выживаемость больных ЛПЗ, осложненными оппортунистической инфекцией, проживающих в условиях Севера.

Материал и методы

Нами исследовано 260 больных, наблюдавшихся в отделении гематологии окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска. В данной группе больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) было 109 человек, лимфомой Ходжкина (ЛХ) – 30 человек, хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) – 70 больных, множественной миеломой (ММ) – 51 пациент. Среди больных, страдающих данными лимфопролиферативными заболеваниями, преобладали мужчины – 167 человек (64,2 %), женщин было 93 (35,8 %). Возраст исследуемых варьировал от 18 до 65 лет, преобладали лица среднего и старшего возраста – 40–64 года (56,4 %), при этом средний возраст составил $42,2 \pm 7,6$ года. Общеклинические, специальные и иммунологические исследования проводились при каждом визите больного к гематологу, в среднем каждые $12 \pm 2,3$ месяца.

Для идентификации возбудителя оппортунистической инфекции в качестве биологических материалов исследовали сыворотку крови, смывы из рото- и носоглотки, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

Группу сравнения составили 36 человек, отнесенных по результатам профилактического осмотра в группу условно здоровых, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа, которые были расценены как нормативные.

Сроки наблюдения за этими больными варьировали от 12 месяцев до 6 лет (медиана времени наблюдения – 38 месяцев). Для каждого пациента фиксировались дата диагностики, дата начала терапии, а также дата последнего наблюдения или смерти.

Под общей выживаемостью (*overall survival – OS*) подразумевались сроки жизни, которые рассчитывались от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного [7].

Бессобытийная выживаемость (*event free survival – EFS*) рассчитывалась от даты начала терапии до любого отрицательного события (прогрессирование заболевания, отсутствие ремиссии после завершения программы лечения, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины) или до последней явки больного [7].

Безрецидивная выживаемость оценивалась только для больных, достигших полной ремиссии (*relapse free survival – RFS*). Отсчитывалось время констатации полной ремиссии до развития рецидива или последней явки больного в период полной ремиссии [7].

Отдаленные результаты в группе больных, включенных в исследование, оценивались путем расчета зависимости между клиническими формами инфекционных осложнений и вероятностью наступления «жесткой» (смерти от любой причины – **общая выживаемость**) или «суррогатной» конечной точки (любое ухудшение течения заболевания). Для этого использовались таблицы 2×2 и оценка методом χ^2 с поправкой Йейтса [7]. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Рассчитывались следующие параметры: абсолютный показатель общей выживаемости (*AR – absolute risk*, %), т.е. процент больных, доживших до конца наблюдения, «шансы» дожития (отношение шансов (*odds ratio – OR*) группы, где зарегистрировано какое-либо инфекционное осложнение, против группы больных без данного осложнения) и относительный показатель выживаемости (*relative risk – RR*). Для *OR* и *RR* проводился также расчет 95 % доверительного интервала (*confidence interval – CI*). Исходя из принципа расчета, при всех доверительных интервалах *RR* и *OR* менее 1 можно утверждать о достоверном влиянии соответствующего инфекционного осложнения на прогноз в данной группе [7].

Результаты и обсуждение

При анализе параметров общей выживаемости больных ЛПЗ Ханты-Мансийского автономного округа при наличии в анамнезе инфекций дыхательной системы (ДС) получены данные, свидетельствующие о влиянии инфекции на выживаемость больных. Так, долгосрочная выживаемость больных с НХЛ (все формы) составила 49,5 % при наличии в анамнезе инфекций ДС, и 97,9 % – при отсутствии таковых. При этом можно отметить достоверные показатели *odds ratio* (0,02 [0,02–0,15]) и *relative risk* (0,51 [0,41–0,62]) в данной группе больных. Среди всех нозологических форм инфекций дыхательных путей у больных НХЛ достоверные данные получены только для больных, имеющих в анамнезе пневмонии различной локализации: показатели «дожития» *AR* (%) составили 33,3 против 93,4 %, с достоверными значениями для *OR* (0,04 [0,01–0,15]) и *RR* (0,36 [0,19–0,69]). Вероятность «дожития» при наличии других форм инфекционных осложнений в анамнезе: бронхитов (*OR* – 0,43 [0,14–1,34], *RR* – 0,87 [0,72–1,05]), фарингитов (*OR* – 0,29 [0,07–1,18], *RR* – 0,75 [0,50–1,11]), синуситов (*OR* – 0,53 [0,12–2,38], *RR* – 0,88 [0,63–1,21]) – у пациентов данной группы была недостоверной, хотя абсолютный риск составил 76,2 против 88,1 % (бронхиты), 64,3 против 86,2 % (фарингиты), 73,3 против 83,8 % (синуситы).

Для пациентов с ЛХ (табл. 1) при анализе вероятности общей выживаемости в случаях наличия и отсутствия в анамнезе инфекций ДС достоверной разницы установлено не было. Показатели *OR* и *RR* в данной группе составили 0,42 [0,06–2,82] и 0,79 [0,50–1,25], т.е. доверительный интервал выходил за пределы «1» (разница недостоверна). Та же закономерность определялась при анализе по нозологическим формам инфекционных осложнений: 0,08 [0,01–1,47] (*OR*) и 0,54 [0,20–1,45] (*RR*) – для пневмоний, 0,64 [0,08–5,75] (*OR*) и 0,94 [0,69–1,26] (*RR*) – для бронхитов, 1,54 [0,14–38,4] (*OR*) и 1,05 [0,83–1,34]

(RR) – для фарингитов, 0,31 [0,03–3,28] и 0,77 [0,43–1,38] – при наличии синуситов в анамнезе.

У пациентов с ХЛЛ (табл. 2) при кумулятивной оценке инфекций ДС отмечено достоверное влияние на прогноз по общей выживаемости (*absolute risk*): процент «дожития» составил 69,3 % при наличии инфекций ДС и 93,5 % при отсутствии таковых (*odds ratio* – 0,16 [0,02–0,84], *relative risk* – 0,74 [0,59–0,93]). В то же время не было отмечено достоверного влияния (рассеивание доверительных интервалов) ни одной из изучаемых нозологических форм инфекционных осложнений: для пневмоний – 0,17 [0,02–1,28] (OR) и 0,58 [0,26–1,31] (RR), для бронхитов – 0,44 [0,11–1,67] (OR) и 0,84 [0,63–1,11] (RR), для фарингитов – 0,48 [0,10–2,30] (OR) и 0,84 [0,57–1,23] (RR), для синуситов – 1,03 [0,09–26,9] (OR) и 1,01 [0,63–1,59] (RR).

Таблица 1

Инфекции дыхательной системы и вероятность общей выживаемости (*overall survival*) у больных неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина (результаты пятилетнего наблюдения)

	Неходжкинские лимфомы			Лимфома Ходжкина		
	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]
Все инфекции	49,5 %	0,02	0,51	64,3 %	0,42	0,79
	97,9 %	[0,02–0,15]	[0,41–0,62]	81,3 %	[0,06–2,82]	[0,50–1,25]
Пневмонии	33,3 %	0,04	0,36	50,0 %	0,08	0,54
	93,4 %	[0,01–0,15]	[0,19–0,69]	92,3 %	[0,01–1,47]	[0,20–1,45]
Бронхиты	76,2 %	0,43	0,87	88,9 %	0,40	0,93
	88,1 %	[0,14–1,34]	[0,72–1,05]	95,2 %	[0,01–17,0]	[0,73–1,20]
Фарингиты	64,3 %	0,29	0,75	80,0 %	0,17	0,83
	86,2 %	[0,07–1,18]	[0,50–1,11]	96,0 %	[0,01–7,74]	[0,53–1,30]
Синуситы	73,3 %	0,53	0,88	80,0 %	0,40	0,93
	83,8 %	[0,12–2,38]	[0,63–1,21]	95,2 %	[0,01–17,0]	[0,73–1,20]

Таблица 2

Инфекции дыхательной системы и вероятность общей выживаемости (*overall survival*) у больных хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой (результаты пятилетнего наблюдения)

	Хронический лимфолейкоз			Множественная миелома		
	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]
Все инфекции	69,3 %	0,16	0,74	73,9 %	0,1	0,77
	93,5 %	[0,02–0,84]	[0,59–0,93]	96,4 %	[0,01–1,03]	[0,60–0,99]
Пневмонии	50,0 %	0,17	0,58	50,0 %	0,08	0,54
	85,5 %	[0,02–1,28]	[0,26–1,31]	93,0 %	[0,01–0,60]	[0,27–1,08]
Бронхиты	70,8 %	0,44	0,84	81,8 %	0,64	0,94
	84,8 %	[0,11–1,67]	[0,63–1,11]	87,5 %	[0,08–5,75]	[0,69–1,26]
Фарингиты	69,2 %	0,48	0,84	90,0 %	1,54	1,05
	82,5 %	[0,10–2,30]	[0,57–1,23]	85,3 %	[0,14–38,4]	[0,83–1,34]
Синуситы	80,0 %	1,03	1,01	66,7 %	0,31	0,77
	79,6 %	[0,09–26,9]	[0,63–1,59]	86,5 %	[0,03–3,28]	[0,43–1,38]

Отмечена также достоверная зависимость общей выживаемости у больных множественной миеломой при наличии в анамнезе инфекционных осложнений дыхательных путей: *odds ratio* – 0,1 [0,01–1,03], *relative risk* – 0,77 [0,60–0,99], разница «абсолютного риска» – 22,5 % (73,9 против 96,4 %). Достоверный вклад в данной группе определен только у больных с пневмониями в анамнезе: *OR* – 0,08 [0,01–0,60], *RR* – 0,77 [0,60–0,99], *absolute risk* – 50,0 против 93,0 %. Для других нозологических форм рассеивание «доверительного интервала» определено как недостоверное: для бронхита – 0,64 [0,08–5,75] (*OR*) и 0,94 [0,69–1,26] (*RR*), для фарингита – 1,54 [0,14–38,4] (*OR*) и 1,05 [0,83–1,34] (*RR*), для синусита – 0,31 [0,03–3,28] (*OR*) и 0,77 [0,43–1,38] (*RR*).

Один из наиболее важных шагов в клиническом исследовании – это выбор показательной конечной точки, которая характеризует заболевание и адекватно оценивает эффект лечения.

Исходя из этого, следующей задачей исследования было проанализировать частоту «комбинированной конечной» точки, т.е. **бессобытийной выживаемости** (*event free survival – EFS*), где учитывалось любое отрицательное событие у больных лимфопролиферативными заболеваниями (прогрессирование заболевания, осложнения лечения, в том числе инфекционные, рецидив, смерть от любой причины) [6, 7].

Данные по вероятности бессобытийной выживаемости в течение пяти лет наблюдения у больных НХЛ и ЛХ при наличии в анамнезе инфекций дыхательной системы представлены на рис. 1, 2. Установлена достоверная разница частоты «кумулятивных точек» и бессобытийной выживаемости у больных НХЛ при инфекционных осложнениях дыхательных путей: *absolute risk* (*AR*) – 20,9 против 68,1 %, *odds ratio* – 0,12 [0,05–0,32], *relative risk* – 0,31 [0,18–0,52]. Из нозологических форм достоверный вклад отмечен для пневмоний (*AR* (%) – 11,1 против 47,3 %, *OR* [95 % *CI*] – 0,14 [0,02–0,69], *RR* [95 % *CI*] – 0,24 [0,06–0,88]) и бронхитов (*AR* (%) – 21,4 % против 53,7 %, *OR* [95 % *CI*] – 0,23 [0,09–0,61], *RR* [95 % *CI*] – 0,40 [0,21–0,74]), но не для фарингитов (*OR* [95 % *CI*] – 0,34 [0,07–1,43], *RR* [95 % *CI*] – 0,48 [0,17–1,34]) и синуситов (*OR* [95 % *CI*] – 0,37 [0,07–1,58], *RR* – 0,49 [0,17–1,41]).

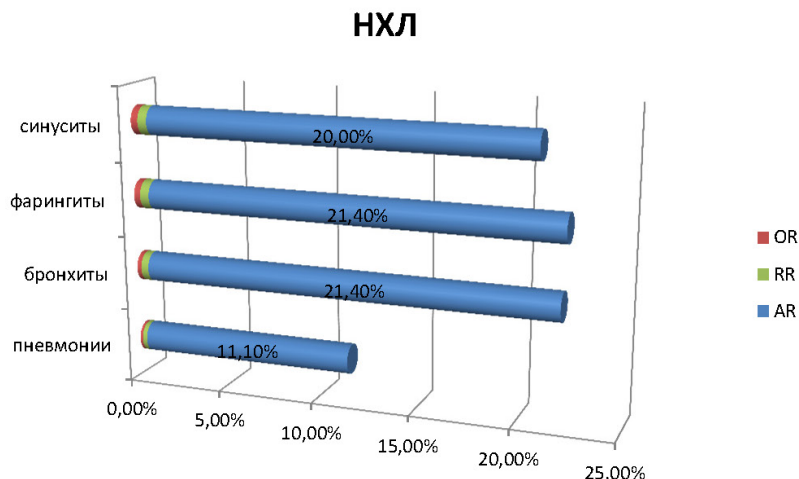


Рис. 1. Инфекции дыхательной системы и вероятность бессобытийной выживаемости (*event free survival – EFS*) у больных неходжкинскими лимфомами

У пациентов с ЛХ (рис. 2) зависимость бессобытийной выживаемости от наличия в анамнезе инфекций ДС была недостоверной: абсолютный риск (AR) составил 64,3 против 81,3 %, относительный риск (RR) – 0,79 [0,50–1,25], отношение «шансов» (OR) – 0,42 [0,06–2,82]. Как видно из полученных данных, дисперсия доверительного интервала выходит за область «1», что свидетельствует о недостоверной разнице между группами. Подобная зависимость установлена также при анализе бессобытийной выживаемости в зависимости от нозологических форм (пневмонии, бронхиты, фарингиты, синуситы).

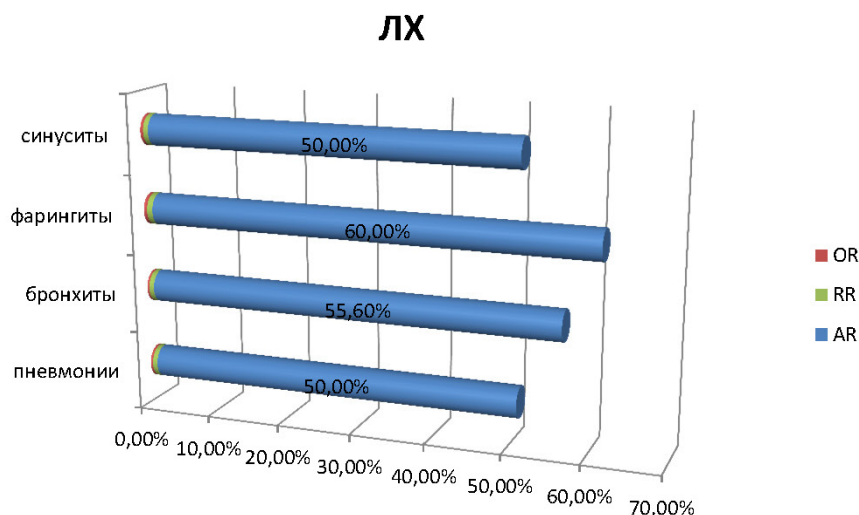


Рис. 2. Инфекции дыхательной системы и вероятность бессобытийной выживаемости (*event free survival – EFS*) у больных лимфомой Ходжкина

Достоверная зависимость бессобытийной выживаемости и вероятности неблагоприятного клинического исхода при инфекциях ДС в анамнезе отмечена также для пациентов с ХЛЛ (рис. 3). Вероятность абсолютного риска составила 18,0 против 51,6 %, отношения шансов – 0,21 [0,06–0,68], относительного риска – 0,35 [0,16–0,74]. В данном случае доверительный интервал был менее «1», что свидетельствует о достоверно более низкой вероятности бессобытийной выживаемости у больных ХЛЛ с инфекциями ДС в анамнезе. Среди нозологических форм достоверный вклад отмечен только для бронхитов (AR (%) – 12,5 против 43,5 %, OR [95 % CI] – 0,19 [0,04–0,80], RR [95 % CI] – 0,29 [0,09–0,27]).

При ММ (см. рис. 2) наличие инфекций дыхательной системы также вносило достоверный вклад в бессобытийную выживаемость данных пациентов: AR – 52,2 против 85,7 %, OR – 0,18 [0,04–0,81], RR – 0,61 [0,40–0,93]. В этой группе достоверная вероятность отмечена только для больных, имевших пневмонии в анамнезе: AR – 12,5 против 81,4 %, OR – 0,03 [0,01–0,34], RR – 0,15 [0,02–0,97].

В этой группе отмечена выраженная зависимость для пациентов, имевших хронический бронхит в анамнезе: 44,4 против 81,1 %, OR – 0,19 [0,04–0,75], RR – 0,55 [0,32–0,94], а также существенные изменения у больных с пневмониями: AR – 40,0 против 75,6 %, OR – 0,22 [0,04–1,09], RR – 0,53 [0,24–1,15], с недостоверной зависимостью от фарингитов (OR [95 % CI] – 0,57

[0,01–24,8], RR [95 % CI] и синуситов (OR [95 % CI] – 0,64 [0,07–6,43], RR [95 % CI] – 0,86 [0,41–1,80]).

При ЛХ достоверной зависимости безрецидивной выживаемости от инфекционных осложнений дыхательной системы установлено не было (табл. 3) как при суммарной оценке (OR – 0,19 [0,01–2,82], RR – 0,68 [0,39–1,18]), так и при анализе по нозологическим формам (пневмонии, бронхиты, фарингиты, синуситы) (рис. 3).

Таблица 3

Инфекции дыхательной системы и вероятность безрецидивной выживаемости (*relapse free survival* – RFS) у больных неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина (результаты пятилетнего наблюдения)

	Неходжкинские лимфомы			Лимфома Ходжкина		
	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]
Все инфекции	39,5 %	0,2	0,63	57,1 %	0,09	0,61
	85,2 %	[0,04–0,84]	[0,43–0,92]	93,8 %	[0,01–1,48]	[0,32–1,17]
Пневмонии	40,0 %	0,22	0,53	50,0 %	0,17	0,58
	75,6 %	[0,04–1,09]	[0,24–1,15]	85,7 %	[0,01–9,54]	[0,14–2,37]
Бронхиты	44,4 %	0,19	0,55	60,0 %	0,17	0,67
	81,1 %	[0,04–0,75]	[0,32–0,94]	90,0 %	[0,01–3,97]	[0,32–1,40]
Фарингиты	50,0 %	0,57	0,79	50,0 %	0,25	0,63
	63,6 %	[0,01–24,8]	[0,19–3,26]	80,0 %	[0,01–4,07]	[0,23–1,72]
Синуситы	60,0 %	0,64	0,86	50,0 %	0,64	0,82
	70,0 %	[0,07–6,43]	[0,41–1,80]	61,1 %	[0,01–28,5]	[0,19–3,43]

ХЛЛ

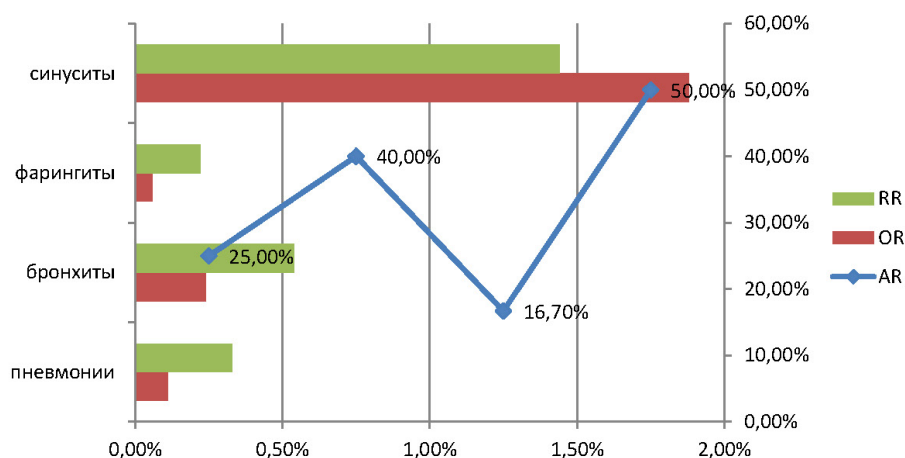


Рис. 3. Инфекции дыхательной системы и вероятность бессобытийной выживаемости (*event free survival* – EFS) у больных хроническим лимфолейкозом

В северном регионе не установлено также достоверной зависимости безрецидивной выживаемости от инфекций дыхательной системы у пациентов с хроническим лимфолейкозом: абсолютный риск – 50,0 против 78,6 %, $odds\ ratio$ – 0,27 [0,03–2,16], $relative\ risk$ – 0,64 [0,32–1,25] (рис. 4).

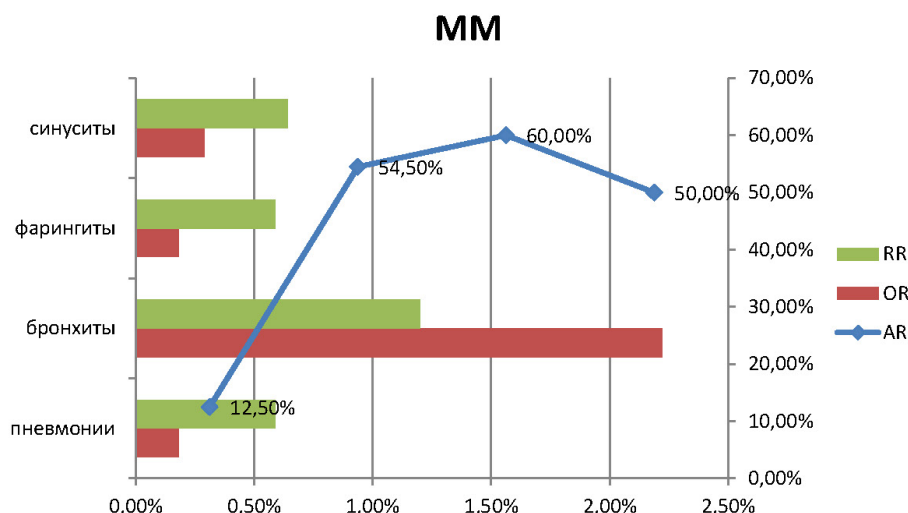


Рис. 4. Инфекции дыхательной системы и вероятность бессобытийной выживаемости (*event free survival – EFS*) у больных множественной миеломой

При анализе по нозологическим формам получена подобная закономерность. У больных с ММ также не установлено зависимости рецидивов заболевания от инфекций дыхательной системы в целом: *AR* – 60,0 против 88,9 %, *OR* [95 % *CI*] – 0,19 [0,01–2,82], *RR* – 0,68 [0,39–1,18], то же и при более детальном анализе по нозологическим формам (табл. 4).

Таблица 4

Инфекции дыхательной системы
и вероятность безрецидивной выживаемости (*relapse free survival – RFS*) у больных хроническим лимфолейкозом
и множественной миеломой (результаты пятилетнего наблюдения)

	Хронический лимфолейкоз			Множественная миелома		
	<i>AR</i> (%)	<i>OR</i> [95 % <i>CI</i>]	<i>RR</i> [95 % <i>CI</i>]	<i>AR</i> (%)	<i>OR</i> [95 % <i>CI</i>]	<i>RR</i> [95 % <i>CI</i>]
Все инфекции	50,0 %	0,27	0,64	60,0 %	0,19	0,68
	78,6 %	[0,03–2,16]	[0,32–1,25]	88,9 %	[0,01–2,82]	[0,39–1,18]
Пневмонии	25,0 %	0,11	0,33	50,0 %	0,18	0,59
	75,0 %	[0,01–1,75]	[0,06–1,85]	84,6 %	[0,01–2,39]	[0,36–1,36]
Бронхиты	40,0 %	0,24	0,54	83,3 %	2,22	1,20
	73,7 %	[0,02–2,61]	[0,18–1,64]	69,2 %	[0,14–68,5]	[0,78–2,0]
Фарингиты	16,7 %	0,06	0,22	50,0 %	0,18	0,59
	75,5 %	[0,01–0,68]	[0,24–1,33]	84,6 %	[0,01–10,5]	[0,14–2,41]
Синуситы	50,0 %	1,88	1,44	50,0 %	0,29	0,64
	34,7 %	[0,34–10,6]	[0,65–3,18]	77,8 %	[0,01–13,6]	[0,16–2,63]

Следует отметить высокую частоту встречаемости инфекционных осложнений у больных ЛПЗ, вызванных возбудителями ОИ, как результата приобретенного иммунодефицита. Число таких иммунокомпрометированных лиц за последние годы резко возросло во многих странах, в том числе и в Российской Федерации. На этом фоне могут происходить существенные из-

менения эпидемиологических показателей многих инфекционных заболеваний, в том числе и ОИ [2, 8].

Выводы

1. Одним из главных прогностических критериев у больных лимфопролиферативными заболеваниями является уровень пятилетней выживаемости, который зависит от многих факторов.

2. Долгосрочная выживаемость больных с неходжкинскими лимфомами, имеющих в анамнезе пневмонии различной локализации, на 33,3 % ниже, чем при отсутствии таковых осложнений (93,4 %).

3. Достоверная зависимость бессобытийной выживаемости и вероятности неблагоприятного клинического исхода при инфекциях дыхательной системы в анамнезе отмечена для пациентов с хроническим лимфолейкозом и неходжкинскими лимфомами.

Список литературы

1. **Бондаренко, И. А.** Гемобластозы на территории России: распространенность и смертность (1999–2007 гг.) / И. А. Бондаренко, А. Р. Мартиросов, Б. В. Зингерман [и др.] // Вестник гематологии. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 18–19.
2. **Гринхальх, Т.** Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.
3. **Дмитриев, В. В.** Методика прогнозирования и схема профилактики системного воспалительного ответа у детей с онкогематологическими заболеваниями: методические рекомендации / В. В. Дмитриев, Д. А. Фурманчук, И. А. Дунаев. – Мин-во здравоохранения Республики Беларусь, Минск, 2006. – 12 с.
4. **Долгих, Т. И.** Лабораторная диагностика – основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях / Т. И. Долгих // Клин. лаборатор. диагностика. – 2008. – № 1. – 49–51.
5. Пневмоцистная пневмония как осложнение основного заболевания у лиц с гемобластозами / М. Н. Корниенко, Р. Е. Бошьян, Т. Н. Рыбалкина [и др.] // Окружающая среда и здоровье : мат. II Всерос. науч.-практ. конф. – Рязань, 2007. – С. 129–130.
6. **La Vecchia, C.** Medical history and the risk of non-Hodgkin's lymphomas / C. La Vecchia, E. Negri, S. Franceschi // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1992. – № 1. – P. 533–536.
7. Эпидемиологические аспекты онкогематологических заболеваний в регионе Сибири и Дальнего Востока в 1989–1998 гг. / Л. Ф. Писарева, И. О. Недавняя, Е. Л. Чойнзонов [и др.] // Сибирс. онкол. журн. – 2002. – № 3–4. – С. 133–137.
8. **Чернов, В. М.** Заболеваемость острыми лейкозами и неходжкинскими лимфомами в некоторых территориях России / В. М. Чернов, А. Г. Румянцев // Высокие технологии в онкологии : сб. материалов V съезда онкологов (Казань, 4–7 октября 2000 г.). – Казань, 2000. – Т. 3. – С. 249–251.

References

1. **Bondarenko, I. A.** Gemoblastozy na territorii Rossii: rasprostranennost' i smertnost' (1999–2007 gg.) / I. A. Bondarenko, A. R. Martirosov, B. V. Zinger-man [i dr.] // Vestnik gematologii. – 2010. – T. 6, № 2. – S. 18–19.
2. **Grinkhal'kh, T.** Osnovy dokazatel'noy meditsiny / T. Grinkhal'kh. – M. : GEOTAR-Media, 2006. – 240 s.
3. **Dmitriyev, V. V.** Metodika prognozirovaniya i skhema profilaktiki sistemnogo vospalitel'nogo otveta u detey s onkogematologicheskimi zabolevaniyami: me-

- todicheskiye rekomendatsii / V. V. Dmitriyev, D. A. Furmanchuk, I. A. Dunayev. – Min-vo zdravookhraneniya Respubliki Belarus', Minsk, 2006. – 12 s.
4. **Dolgikh, T. I.** Laboratornaya diagnostika – osnova informatsionnogo obespecheniya diagnosticheskogo protsessa pri opportunisticheskikh infektsiyakh / T. I. Dolgikh // Klin. laborator. diagnostika. – 2008. – № 1. – 49–51.
 5. Pnevmonsistnaya pnevmoniya kak oslozhneniye osnovnogo zabolevaniya u lits s gemoblastozami / M. N. Korniyenko, R. Ye. Bosh'yan, T. N. Rybalkina [i dr.] // Okruzhayushchaya sreda i zdorov'ye : mat. II Vseros. nauch.-prakt. konf. – Ryazan', 2007. – S. 129–130.
 6. **La Vecchia, C.** Medical history and the risk of non-Hodgkin's lymphomas / C. La Vecchia, E. Negri, S. Franceschi // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1992. – № 1. – P. 533–536.
 7. Epidemiologicheskiye aspekty onkogematologicheskikh zabolevaniy v regione Si-biri i Dal'nego Vostoka v 1989–1998 gg. / L. F. Pisareva, I. O. Nedavnyaya, Ye. L. Choyazonov [i dr.] // Sibirs. onkol. zhurn. – 2002. – № 3–4. – S. 133–137.
 8. **Chernov, V. M.** Zabolevayemost' ostrymi leykozami i nekhodzhkinskimi limfomami v nekotorykh territoriyakh Rossii / V. M. Chernov, A. G. Rumyantsev // Vysokiytekhnologii v onkologii : sb. materialov V s"yezda onkologov (Kazan', 4–7 oktyabrya 2000 g.). – Kazan', 2000. – T. 3. – S. 249–251.

Булиева Наталья Борисовна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра госпитальной терапии,
Ханты-Мансийская государственная
медицинская академия
(г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40)

E-mail: nat-bulieva@yandex.ru

Bulieva Natal'ya Borisovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of hospital
therapy, Khanty-Mansiysk State
Medical Academy
(Khanty-Mansiysk, 40 Mira str.)

УДК 616.155-006.04

Булиева, Н. Б.

Влияние оппортунистических инфекций дыхательной системы на течение и прогноз лимфопролиферативных заболеваний у больных, проживающих в условиях Севера / Н. Б. Булиева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 40–49.

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КАНДИДОЗОМ ПОЛОСТИ РТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Аннотация. Лечение кандидоза, особенно его хронических форм, представляет значительные трудности, ввиду частого рецидивирования. Одной из главных причин возникновения кандидоинфекции является нарушение неспецифической и специфической резистентности организма. Кандидоз, кроме обычного лечения противогрибковыми препаратами, требует коррекции изменений иммунитета путем применения иммуномодуляторов. Назначение иммуномодулятора «Гепон» способствовало повышению эффективности терапии пациентов с кандидозом полости рта, а также сокращению числа рецидивов.

Ключевые слова: кандидоз, иммунитет, лечение, рецидивирование.

N. V. Bulkina, A. D. Panchenko, N. V. Yagudina

ESTIMATION OF REMOTE RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ORAL CAVITY CANDIDOSIS APPLYING IMMUNOCORRECTIVE THERAPY

Abstract. The treatment of candidosis, particularly its chronic forms, appears to be significantly difficult due to often relapses. One of the main reasons of candidosis occurrence is infringement of nonspecific and specific resistantness of an organism. Candidosis, besides common treatment by counterfungoid pills, requires immunity changes correction through application of immunomodulators. Assignment of the "Gepon" immunomodulator promoted the increase of oral cavity candidosis patients' therapy efficiency, as well as the reduction of relapses.

Key words: candidosis, immunity, treatment, infection repetition.

Введение

Одной из главных проблем терапии кандидоза слизистой оболочки полости рта является склонность к рецидивам у большинства больных [1–3]. Причем, если у части больных причины рецидивов очевидны (кандидоз у лиц с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, длительно получающих большие дозы глюкокортикостероидов и др.), то у других зачастую остаются невыясненными [3–5]. Симптомы орофарингеального кандидоза, кроме субъективного дискомфорта, могут значительно снизить качество жизни пациентов [2, 3]. По мнению большинства исследователей, ключевым фактором начала инфекционного кандидозного процесса является нарушение неспецифической и специфической резистентности организма как на местном, так и на общем уровне, причем ключевую роль играет недостаточность локальных иммунных механизмов [6–9]. В настоящее время существует потребность в дальнейшем изучении механизмов рецидивирования кандидоинфекции полости рта, возможных методов коррекции изменений иммунитета с целью предупреждения и сокращения числа рецидивов.

Цель исследования: повышение эффективности терапии пациентов с кандидозом полости рта со съёмными пластиночными и частично-съёмными протезами путем применения иммуномодулятора «Гепон».

1. Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач исследования проводилось наблюдение 110 человек, из них основную группу составили 90 больных кандидозом полости рта: со съёмными пластиночными протезами – 50 человек; с частично-съёмными протезами – 40 человек. Хронические формы кандидоза были диагностированы у 40 пациентов, обострение хронических форм кандидоза – у 50 человек в возрасте от 45 до 65 лет.

По способу лечения больные разделены на две группы. Первую группу составили 45 пациентов с кандидозом полости рта со съёмными пластиночными протезами и частично-съёмными протезами, которые получали лечение по стандартной схеме без применения иммуномодуляторов. Вторую группу (сравнения) составили 45 пациентов, в лечении которых применен иммунокорректирующий препарат «Гепон». Для получения объективных результатов больные кандидозом полости рта были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности болезни. Критериями исключения являлись лица с тяжелыми иммунодефицитами: онкологические больные, ВИЧ-инфицированные пациенты и пациенты с эндокринными заболеваниями в анамнезе.

Контрольные исследования проведены на 20 практически здоровых лицах (7 (35 %) женщин и 13 (65 %) мужчин) со съёмными пластиночными протезами и частично-съёмными протезами, у которых при обследовании не было выявлено кандидоза полости рта, без выраженной сопутствующей патологии, средний возраст $56,8 \pm 1,8$ года.

Программа обследования включала клинический осмотр, микроскопию нативного мазка со слизистой оболочки полости рта. С целью идентификации возбудителя проводилась культуральная диагностика, а также определяли чувствительность к антифунгальным препаратам на микропанели «Fungi test» (США). Для объективной оценки иммунного статуса и неспецифической резистентности организма больных кандидозной инфекцией, прогнозирования течения заболевания и динамического наблюдения за адекватностью проводимой терапии проводили исследование иммунограммы ротовой жидкости. С целью выявления специфических антител к дрожжеподобным грибам проводили иммуноферментный анализ крови на анализаторе Alfa Prime фирмы Meredith Diagnostics (Англия) с использованием диагностического набора определения титра иммуноглобулинов G к грибам рода *Candida* фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Всем больным проводилась комплексная терапия. В соответствии с результатом индивидуальной антифунгальной чувствительности назначался антигрибковый препарат. В схему лечения больных основной группы был включен иммуномодулятор «Гепон» в виде аппликаций на слизистую оболочку полости рта в течение 20 минут. 0,002 г лиофильно высушенного препарата «Гепон» растворяли перед употреблением в 5 мл стерильного физиологического раствора NaCl. Полученный 0,04 % раствор «Гепона» наносился на стерильный ватный тампон, распределялся по слизистой оболочке полости рта, выдерживался в течение 20 минут. Процедуру повторяли три раза с интервалами в три дня. Контрольный осмотр проводился через 4, 10 и 14 дней.

2. Результаты

При сопоставлении результатов опроса и осмотра пациентов I и II групп после первого курса терапии выявлено, что наиболее эффективным методом лечения, которое приводит к более быстрому купированию симптомов кандидоза, является терапия с назначением иммуномодулятора «Гепон» (табл. 1).

Эффективность лечения больных кандидозом полости рта с частично-съемными и пластиночными протезами представлена в табл. 2.

Анализ полученных результатов показал, что у пациентов I группы после проведенного первого курса терапии 11 (24,4 %) человек нуждались в повторном лечении, во II группе – два пациента (4,5 %). После проведения повторного курса терапии в I группе среди пациентов с диагнозом «обострение хронического атрофического кандидоза» остались пациенты, которым необходимо было продолжить терапию кандидоза полости рта, – три человека, что составляет 7 % от общего количества больных в I группе.

У больных II группы отмечались достоверно лучшие результаты терапии кандидоза полости рта у пациентов с частично-съемными и пластиночными протезами. Анализируя данные осмотра и опроса, уже на десятый день терапии отметили полное восстановление целостности слизистой оболочки без признаков атрофии у пациентов с диагнозом хронического и с обострением гиперпластического кандидоза полости рта, что свидетельствует о способности иммуномодулятора «Гепон» к потенцированию регенеративных свойств слизистой оболочки полости рта. У пациентов с диагнозом хронического и с обострением хронического атрофического кандидоза, для которого характерна высокая степень атрофии слизистой оболочки, при осмотре выявлено уменьшение очагов атрофии на 50 %. Сухость слизистой оболочки полости рта, которая в 100 % случаев обнаруживается при данных формах кандидоза, диагностирована у 40 % пациентов. У 20 % пациентов с псевдомембранозной формой кандидоза отмечены те или иные признаки заболевания. При объективном обследовании у больных I группы отмечалось уменьшение явлений воспаления: по всем формам кандидоза на 20 % уменьшились гиперемия, отечность, атрофия слизистой оболочки полости рта.

За пациентами I и II группы проводился контроль с целью выявления рецидива заболевания, а также сроков возобновления симптомов кандидоза. Отдаленные результаты лечения оценивались через 3–12 месяцев (табл. 3).

Анализ показателей в I и II группе через три месяца наблюдений показал, что в I группе возникновение симптомов кандидоза полости рта наблюдалось у 14 (31 %) пациентов, при этом у пациентов I группы в данный период наблюдения рецидива заболевания не отмечалось. Среди пациентов I группы, у которых выявили рецидив кандидоза полости рта, 5 % пациентов не соблюдали рекомендации по уходу за частично-съемными и пластиночными протезами, у 3 % за период наблюдения произошло обострение соматического заболевания, 23 % отмечают появление признаков кандидоза, несмотря на соблюдение всех рекомендаций. После шести месяцев наблюдения за повторной помощью в I группе обратились 55,5 % пациентов, из них 22,2 % составляют пациенты с предыдущим диагнозом «обострение хронического атрофического кандидоза», 15,5 % ранее был поставлен диагноз «хронический атрофический кандидоз», 20 % пациентов были из групп с диагнозом «псевдомембранозный кандидоз» (2,2 %), «хронический и обострение хронического гиперпластического кандидоза» (17,8 %).

Таблица 1

Примечание. + положительная динамика лечения кандидоза полости рта; – терапия без эффекта.

Таблица 2
Нуждаемость пациентов I и II групп в повторных курсах антифунгальной терапии

Количество курсов	I группа (n = 45)						2 группа (n = 45)			
	Атрофический кандидоз (n = 30)			Гиперпластический кандидоз (n = 10)			Атрофический кандидоз (n = 30)		Гиперпластический кандидоз (n = 10)	
	хронический (n = 11)			хронический (n = 4)			хронический (n = 11)		хронический (n = 4)	
	обострение (n = 19)	обострение (n = 19)	обострение (n = 19)	обострение (n = 6)	обострение (n = 6)	обострение (n = 6)	обострение (n = 11)	обострение (n = 19)	обострение (n = 4)	обострение (n = 6)
1	3	8	8	2	2	2	-----	2	-----	1
2	-----	3	3	-----	0	0	-----	0	-----	0
3	-----	0	0	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Таблица 3
Количество пациентов I, II групп, у которых выявлено рецидивирование кандидоза полости рта в течение срока наблюдения

Сроки наблюдения, мес.	I группа (n=45)						II группа (n = 45)			
	Атрофический кандидоз (n = 30)			Гиперпластический кандидоз (n = 10)			Атрофический кандидоз (n = 30)		Гиперпластический кандидоз (n = 10)	
	хронический (n = 11)			хронический (n = 4)			хронический (n = 11)		хронический (n = 4)	
	обострение (n = 19)	обострение (n = 19)	обострение (n = 19)	обострение (n = 6)	обострение (n = 6)	обострение (n = 6)	обострение (n = 11)	обострение (n = 19)	обострение (n = 4)	обострение (n = 6)
3	4	6	6	2	2	2	-----	-----	-----	-----
6	7	10	10	4	4	4	1	5	1	1
9	10	14	14	4	5	5	3	7	1	2
12	11	19	19	4	5	5	4	11	2	2
										1

Среди пациентов II группы повторная терапия понадобилась 8 (18 %), при этом 11,1 % также составили пациенты с предыдущим диагнозом «обострение хронического атрофического кандидоза».

В I группе 73 % пациентов обратились с обострением заболевания через девять месяцев после основного курса терапии, во II группе у 13 (31,1 %) пациентов выявлен рецидив кандидоза полости рта. Анализ результатов через год показал, что у 89 % пациентов I группы выявлено обострение кандидоза, при этом среди пациентов II группы на момент окончания срока наблюдения признаки кандидоза отмечались только у 20 (44,4 %) пациентов.

Сравнивая количество пациентов с рецидивом кандидоза полости рта в I и II группах, надо отметить, что высокий процент рецидива заболевания на протяжении срока наблюдения в двух группах был отмечен среди пациентов с обострением хронического атрофического кандидоза полости рта. В I группе через год наблюдения у всех пациентов с данным диагнозом были отмечены признаки кандидоза полости рта, при этом во II группе на конец срока наблюдения у 11 (58 %) пациентов с предшествующим диагнозом «обострение хронического атрофического кандидоза» выявили признаки заболевания (рис. 1).

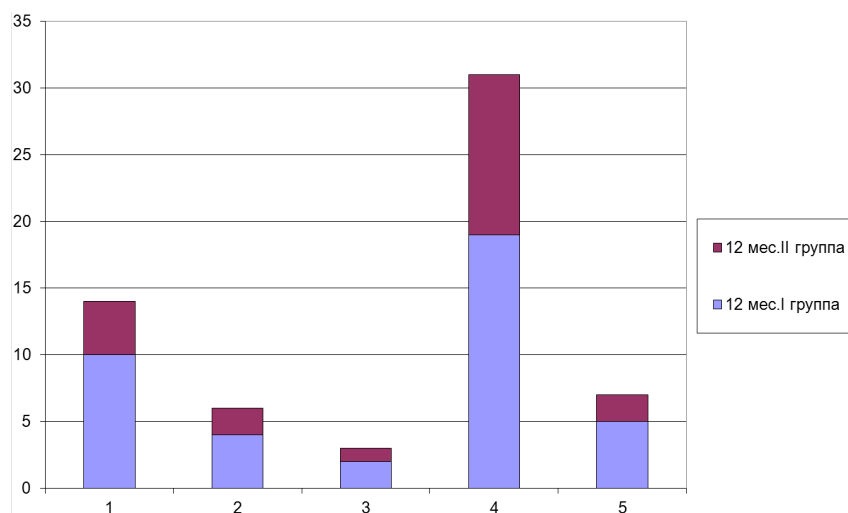


Рис. 1. Количество пациентов с рецидивом кандидоза полости рта через 12 месяцев наблюдений: 1 – хронический атрофический кандидоз; 2 – хронический гиперпластический кандидоз; 3 – обострение хронического атрофического кандидоза; 4 – обострение хронического гиперпластического кандидоза; 5 – псевдомембранозный кандидоз

3. Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности терапии с применением «Гепона» как по непосредственным результатам, так и по отдаленным. Данный факт, по нашему мнению, связан с нормализацией состояния местного иммунитета полости рта, что подтверждалось лабораторными исследованиями. У пациентов I группы после проведения курса лечения «Гепоном» в ротовой жидкости уменьшилось количество общего IgG, повышалась продукция секреторного IgA, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета полости рта. Применение «Гепона» оказало также выраженное противовоспалительное действие. Так, у пациентов с атрофической формой

кандидоза эпителизация очагов атрофии слизистой оболочки полости рта происходила на 7 ± 2 день применения «Гепона», в то время как в группе сравнения на 12 ± 2 день. Отечность и гиперемия слизистой оболочки полости рта, характерная для форм кандидоза в стадии обострения, у пациентов I группы уменьшалась к 10 ± 2 дню, при этом во II группе заметное уменьшение признаков воспаления отмечено к 4 ± 1 дню терапии. В основной группе обострения кандидоинфекции не наблюдалось в течение трех месяцев, при этом в группе сравнения в течение этого срока у 26,6 % проявились признаки кандидоза полости рта. Через год наблюдения за пациентами I и II групп признаки рецидива кандидоза полости рта выявили у 91 и 44,4 % соответственно. Различия в сроках рецидива кандидоза полости рта у пациентов I и II группах статистически достоверно.

Заключение

Таким образом, проведенные клинические исследования и сравнение отдаленных результатов лечения больных кандидозом полости рта с частично-съёмными и пластиночными протезами достаточно убедительны, и свидетельствуют об эффективности и целесообразности включения иммуномодулятора «Гепон» в комплексную терапию при кандидозе полости рта. Полученные результаты позволяют утверждать, что только при восстановлении местного иммунного статуса можно рассчитывать на длительный и стабильный результат лечения кандидоинфекции полости рта.

Список литературы

1. **Иванов, О. Л.** Диагностика и лечение микозов кожи, волос и ногтей / О. Л. Иванов, А. Ю. Сергеев // Лечащий врач. – 2001. – № 4. – С. 12–15.
2. **Латышева, С. В.** Кандидоз полости рта / С. В. Латышева, В. И. Урбанович, Л. В. Белясова. – Минск, 2005. – С. 16–18.
3. **Шевяков, М. А.** Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта / М. А. Шевяков // Проблемы медицинской микологии. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 6–10.
4. **Пинегин, Б. В.** Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов / Б. В. Пинегин, Т. В. Латышева // Лечащий врач. – 2001. – № 3. – С. 48–50.
5. **Coogan, M. M.** Candida and Mycotic Infections / M. M. Coogan, P. L. Fidel, M. C. Komesu [et al.] // Adv. Dent. Res. – 2006. – Vol. 19. – P. 130–138.
6. **Лебедева, Т. Н.** Иммуитет при кандидозе / Т. Н. Лебедева // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 8–16.
7. **Лисовская, С. А.** Патогенные свойства штаммов грибов рода Candida в микробных ассоциациях при инфекциях слизистых оболочек зева / С. А. Лисовская, Н. И. Глушко, Е. В. Халдеева [и др.] // Проблемы мед. микологии. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 74.
8. **Benckroun, A.** Urinary candidiasis revealed by ureteral obstruction: report of 2 cases / A. Benckroun, M. Alami, M. Ghadouan [et al.] // Ann. Urol. – 2000. – Vol. 34, № 3. – P. 171–174.
9. **Fotos, P. G.** Clinical management of oral and perioral candidosis / P. G. Fotos, J. P. Lilly // Dermatol. Clin. – 1998. – Vol. 14, № 2. – P. 273–280.

References

1. **Ivanov, O. L.** Diagnostika i lecheniye mikozov kozhi, volos i nogtey / O. L. Ivanov, A. YU. Sergeyev // Lechashchiy vrach. – 2001. – № 4. – С. 12–15.
2. **Latysheva, S. V.** Kandidoz polosti rta / S. V. Latysheva, V. I. Urbanovich, L. V. Belyasova. – Minsk, 2005. – S. 16–18.

3. **Shevyakov, M. A.** Kandidoz slizistyx obolochek pishchevaritel'nogo trakta / M. A. Shevyakov // Problemy meditsinskoy mikologii. – 2000. – T. 2, № 2. – S. 6–10.
4. **Pinegin, B. V.** Immunodefitsitnyye sostoyaniya: vozmozhnosti primeneniya immunomodulyatorov / B. V. Pinegin, T. V. Latysheva // Lechashchiy vrach. – 2001. – № 3. – S. 48–50.
5. **Coogan, M. M.** Candida and Mycotic Infections / M. M. Coogan, P. L. Fidel, M. C. Komesu [et al.] // Adv. Dent. Res. – 2006. – Vol. 19. – P. 130–138.
6. **Lebedeva, T. N.** Immunitet pri kandidoze / T. N. Lebedeva // Problemy meditsinskoy mikologii. – 2004. – T. 6, № 4. – S. 8–16.
7. **Lisovskaya, S. A.** Patogennyye svoystva shtammov gribov roda Candida v mikrobnyykh assotsitsiyakh pri infektsiyakh slizistyx obolochek zeva / S. A. Lisovskaya, N. I. Glushko, Ye. V. Khaldeyeva [i dr.] // Problemy med. mikologii. – 2007. – T. 9, № 2. – S. 74.
8. **Benckekroun, A.** Urinary candidiasis revealed by ureteral obstruction: report of 2 cases / A. Benckekroun, M. Alami, M. Ghadouan [et al.] // Ann. Urol. – 2000. – Vol. 34, № 3. – P. 171–174.
9. **Fotos, P. G.** Clinical management of oral and perioral candidosis / P. G. Fotos, J. P. Lilly // Dermatol. Clin. – 1998. – Vol. 14, № 2. – P. 273–280.

Булкина Наталья Вячеславовна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой терапевтической
стоматологии, Саратовский
государственный медицинский
университет им. В. И. Разумовского
(г. Саратов, ул. Казачья Большая, 112)

E-mail: an-panchenko@bk.ru

Bulkina Natal'ya Vyacheslavovna

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of therapeutic
dentistry, Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky
(Saratov, 112 Kazachya Bolshaya str.)

Панченко Анна Дмитриевна

аспирант, Саратовский
государственный медицинский
университет им. В. И. Разумовского
(г. Саратов, ул. Казачья Большая, 112)

E-mail: an-panchenko@bk.ru

Panchenko Anna Dmitrievna

Postgraduate student, Saratov State Medical
University named after V. I. Razumovsky
(Saratov, 112 Kazachya Bolshaya str.)

Ягудина Надежда Викторовна

врач-лаборант, Центр планирования
семьи и репродукции человека
(г. Саратов, ул. Вавилова, д. 13)

E-mail: an-panchenko@bk.ru

Yagudina Nadezhda Viktorovna

Laboratory doctor, Center of family
planning and human reproduction
(Saratov, 13 Vavilova str.)

УДК 616.31-002.828:615.37-08-036.8(045)

Булкина, Н. В.

Оценка отдаленных результатов комплексного лечения больных кандидозом полости рта с применением иммунокорректирующей терапии / Н. В. Булкина, А. Д. Панченко, Н. В. Ягудина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 50–57.

Л. Ф. Бурмистрова, Ф. К. Рахматуллов,
Т. М. Шибаева, О. Н. Сисина, А. А. Карелина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ВАЛЗОМ И ЭСКОРДИ КОРОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аннотация. Исследованы гипотензивная эффективность, переносимость, влияние на структурно-функциональное состояние сердца и нефропротекция комбинированной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновыми антагонистами кальция у 53 больных умеренной артериальной гипертензией (АГ). Больным в исходном состоянии и на фоне комбинированной терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД), доплер-ЭхоКГ, определялась скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Показана высокая эффективность и переносимость данной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией при длительной терапии.

Ключевые слова: дигидропиридиновые антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II, артериальная гипертензия, эскорди кор, валз, нефропротекция, микроальбуминурия.

L. F. Burmistrova, F. K. Rakhmatullov,
T. M. Shibaeva, O. N. Sisina, A. A. Karelina

EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY BY VALZ AND ESCORDI COR IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Abstract. The article analyzes the hypotensive efficiency, tolerability and renoprotective effect of angiotensin receptor blocker/dihydropyridine calcium channel blocker combination therapy in 53 patients with moderate arterial hypertension (AH). The work also describes the way the combined therapy influences cardiac structure and function. In initial state and during the combined therapy the patients underwent diurnal arterial pressure monitoring and Doppler echocardiography; also, their glomerular filtration rate (GFR) was determined. The findings suggest that the combined therapy is highly effective and tolerable in hypertensive patients receiving long-term treatment.

Key words: dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, arterial hypertension, Escordi Cor, Valz, renoprotection, microalbuminuria.

Введение

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одной из самых распространенных нозологий, которая является частой причиной различных сердечно-сосудистых осложнений, утраты трудоспособности и смертности среди населения. Для лечения АГ используются комбинации различных классов антигипертензивных препаратов. Это позволяет добиться стойкого антигипертензивного эффекта с меньшими побочными проявлениями и более выраженными органопротективными действиями. В российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ комбинация антагонистов кальция дигидропиридинового ряда и блокаторов рецепторов ангио-

тензина II предложена как комбинация препаратов, которая нуждается в изучении [1–4].

Целью нашего исследования явилось изучение антигипертензивного, нефропротективного эффектов, изменений структурно-функционального состояния сердца, переносимости комбинированной терапии валзом и эсморди кором у больных АГ.

1. Материал и методы

У 53 больных (28 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 44 до 65 лет (средний возраст 57 ± 4 года), страдающих гипертонической болезнью II стадии и II степени (по классификации ВНОК, 2009), изучали антигипертензивный эффект и переносимость комбинации валза (Actavis, Исландия) и эсморди кора (Actavis, Исландия). В исследование включались больные с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Лечение всех больных начинали с монотерапии с учетом исходной ЧСС и через три-четыре дня титровали дозу второго препарата. Больных разделили на две группы. В 1-й группе у 26 больных с исходной ЧСС менее 65 в 1 мин лечение начинали с эсморди кора в дозе 10 мг/сут в два приема и на этом фоне титровали дозу валза. Во 2-й группе у 27 больных с исходной ЧСС более 75 в 1 мин, наоборот, в качестве фонового лечения назначали валз (160 мг/сут в два приема) и в дальнейшем подбирали дозу эсморди кора. В большинстве случаев изучаемые препараты назначали совместно (синхронно), а последовательность их приема определяли исходя из темпов развития максимального гипотензивного действия и хронотропного эффекта эсморди кора, чтобы исключить резкие колебания ЧСС. В результате у 14 (26,4 %) больных была использована следующая лечебная схема: валз (160 мг/сут в два приема) + эсморди кор (5 мг/сут); у 26 (49,1 %) – эсморди кор (10 мг/сут в два приема) + валз (80 мг/сут); и у 13 (24,5 %) – валз (160 мг/сут) + эсморди кор (10 мг/сут).

У больных исходно и через четыре–шесть недель комбинированной терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью монитора МнСДП-2 (Россия). По данным СМАД определяли тип суточного профиля АД, динамику показателей АД и ЧСС на фоне терапии. До лечения у 31 (58,5 %) больного выявлен тип *dipper* и у 22 (41,5 %) – *non-dipper*.

Нефропротективное действие данной комбинированной терапии оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемой по формуле Кокрофта – Голта [5, 6]. У 32 больных исходно СКФ составила более 60 мл/мин, а у 18 больных – 60 мл/мин. Также оценивалась динамика микроальбуминурии (МАУ), которая наблюдалась исходно у 62 % больных и составила $45,3 \pm 6,0$ мг/сут.

Также проводили ЭхоКГ на аппарате Acuson X300 (Simens, Германия) в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных ЭхоКГ-позициях. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР, КСР) левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, индекс относительной толщины стенок ЛЖ и сердечный индекс (СИ). По формуле R. Devereux [7, 8] определяли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индекс по отношению к площади поверхности тела (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали, если ИММЛЖ превышал у мужчин 134 г/м^2 и у женщин – 110 г/м^2 .

[7, 8]. По данным критериям у 30 (56,6 %) больных диагностировали эксцентрический тип ГЛЖ и у 20 (43,4 %) – концентрический. Диастолическую функцию ЛЖ изучали в импульсном доплеровском режиме по трансмитральному потоку крови и определяли максимальные скорости потока в фазы раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их соотношение (Е/А) и время изоволюмического расслабления (ВИР).

Из исследования исключали больных с вторичными АГ; перенесенными в анамнезе инфарктом миокарда и (или) мозговым инсультом; документированными нарушениями сердечного ритма; хронической сердечной недостаточностью выше IIА стадии и II функционального класса (по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности, 2003); беременностью. В исследование включали больных, у которых не отмечался должный гипотензивный эффект при монотерапии валзотом и эсморди кором и (или) развивались рефлекторная тахикардия, что затрудняло достижение целевого уровня АД. Сахарный диабет 2 типа выявлен в 18,9 % случаев, избыточная масса тела – в 22,6 %.

Общая длительность терапии составила 24 недели, обследование осуществляли на 2-й, 4-й, 12-й и 24-й неделе терапии. В качестве критерия оценки гипотензивного эффекта использовали динамику диастолического АД (ДАД): достижение уровня 90 мм рт. ст. и ниже – полный гипотензивный эффект; снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более, но не до 90 мм рт. ст. – частичный эффект [9, 10].

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы Statistics версии 6.0 для Windows. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия *U* Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

2. Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии валзотом и эсморди кором полный гипотензивный эффект отмечался у 44 (83 %) больных, частичный эффект – у 9 (17 %). Отмечено также изменение характера циркадного ритма АД: у шести больных тип *diurnal* трансформировался в *non-diurnal* за счет более выраженного гипотензивного эффекта в дневное время, а у 14 больных наблюдалась обратная динамика. У 33 больных сохранялся исходный тип суточного профиля АД, из них у 25 имел место тип *diurnal*, у восьми – *non-diurnal*.

Для оценки выраженности гипотензивного эффекта терапии учитывали динамику среднесуточных величин систолического АД (САД) и ДАД (САД_{ср} и ДАД_{ср}). При данной комбинированной терапии снижение САД_{ср} составило от 21 до 42 мм рт. ст. ($35,4 \pm 3,1$; $p < 0,001$), а ДАД_{ср} – от 9 до 25 мм рт. ст. ($17,2 \pm 2,4$; $p < 0,01$). Как видно из табл. 1, при комбинированной терапии эсморди кором и валзотом снижение САД было более выраженным, чем ДАД, что подтверждает высокую эффективность данных препаратов, особенно у больных изолированной систолической АГ [9, 10]. Об адекватности антигипертензивного эффекта терапии свидетельствует более выраженное уменьшение показателей нагрузки давлением, в частности, за сутки индекс времени (ИВ) САД снизился в среднем в 2,27 раза ($p < 0,001$) и ИВ ДАД – в 2,09 раза ($p < 0,001$).

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной терапии валзом и эскорди кором у больных гипертонической болезнью ($M \pm m$)

Показатель	Исходно	На фоне терапии	Динамика, Δ %
Среднесуточные:			
САД, мм. рт. ст.	170,5 $\pm$ 3,2	135,1 $\pm$ 3,0***	-20,8
ДАД, мм. рт. ст.	105,5 $\pm$ 2,7	88,3 $\pm$ 2,5**	-16,3
ИБ САД, %	80,4 $\pm$ 2,3	35,4 $\pm$ 1,2***	-55,9
ИБ ДАД, %	85,1 $\pm$ 2,9	40,8 $\pm$ 1,7***	-52,1
Среднедневные:			
САД, мм. рт. ст.	166,2 $\pm$ 4,8	138,6 $\pm$ 3,1***	-16,6
ДАД, мм. рт. ст.	107,9 $\pm$ 3,5	92,0 $\pm$ 2,5**	-14,7
ИБ САД, %	83,4 $\pm$ 2,6	39,3 $\pm$ 1,4***	-52,9
ИБ ДАД, %	87,9 $\pm$ 3,0	43,6 $\pm$ 1,5***	-50,4
Средненочные:			
САД, мм. рт. ст.	141,5 $\pm$ 3,8	120,2 $\pm$ 2,9**	-15,1
ДАД, мм. рт. ст.	93,2 $\pm$ 3,1	77,8 $\pm$ 2,1**	-16,5
ИБ САД, %	73,4 $\pm$ 2,1	33,9 $\pm$ 1,2***	-53,8
ИБ ДАД, %	77,4 $\pm$ 2,5	35,7 $\pm$ 1,4***	-53,9
Средняя ЧСС в 1 мин:			
сутки	69,7 $\pm$ 2,1	73,2 $\pm$ 2,3	+5,0
день	74,5 $\pm$ 3,2	76,5 $\pm$ 2,9	+2,7
ночь	64,0 $\pm$ 2,5	62,4 $\pm$ 3,1	-2,5
СНС САД, %	11,0 $\pm$ 0,6	14,2 $\pm$ 0,7**	+29,1
СНС ДАД, %	12,6 $\pm$ 0,4	14,8 $\pm$ 0,5*	+17,5
Величина утреннего повышения:			
САД, мм. рт. ст.	48,3 $\pm$ 1,9	35,2 $\pm$ 1,4**	-27,1
ДАД, мм. рт. ст.	20,5 $\pm$ 0,7	15,4 $\pm$ 0,5**	-24,9

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; ИБ – индекс времени; СНС – степень ночного снижения. Здесь и в табл. 2: «+» – увеличение показателя на фоне лечения; «-» – его уменьшение.

Динамика степени ночного снижения (СНС) АД под влиянием комбинированной терапии в зависимости от исходного типа суточного профиля АД была различной. Так, у больных с типом *dipper* СНС САД практически не изменялась, а у шести больных даже увеличилась, что объясняется более выраженной гипотензивной реакцией в дневные часы. У 14 больных с типом *non-dipper* в результате терапии СНС САД увеличилась на 8–16 % (14,6 %; $p < 0,01$), СНС ДАД – на 10–19 % (15,3 %; $p < 0,01$). У больных с типом *non-dipper* выраженность и продолжительность гипотензивного эффекта препаратов были более низкими. При этом ни у одного больного не наблюдались эпизоды нагрузки гипотонией. У восьми больных с типом *non-dipper* СНС АД существенно не изменилась.

Фармакодинамическим критерием продолжительности и стабильности гипотензивного действия препаратов является отношение конечного к пиковому снижению АД – индекс Т/Р, который в при данной терапии составил: у больных с типом *dipper* 7,8 $\pm$ 5 %, с типом – *non-dipper* 69 $\pm$ 4 %.

Нами оценивалось изменение ИММЛЖ на фоне комбинированной терапии валзом и эскорди кором при их шестимесячном приеме. Выявлено

уменьшение ИММЛЖ от 19,0 до 35,0 г/м² ($p < 0,01$). Данный эффект объясняется как уменьшением толщины стенок ЛЖ, так и его КДР (табл. 2). Выявлена была и прямая достоверная корреляционная взаимосвязь абсолютной величины снижения ИММЛЖ с исходным уровнем САД ($r = 0,68$; $p < 0,05$), не зависящая от применяемой лечебной схемы. На фоне комбинированной терапии улучшились показатели диастолической функции ЛЖ: ВПР уменьшилось на 13,6 % ($p < 0,01$), соотношение Е/А увеличилось на 10,3 % ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-показателей на фоне комбинированной терапии валзом и эскорди кором у больных гипертонической болезнью ($M \pm m$)

Показатель	Исходно	На фоне терапии	Динамика, Δ %	p
КСР, мм	32,4 $\pm$ 2,2	30,7 $\pm$ 1,9	-5,2	>0,05
КДР, мм	54,8 $\pm$ 3,1	51,6 $\pm$ 2,8	-5,8	<0,05
ТЗСЛЖ, мм	11,7 $\pm$ 0,5	10,6 $\pm$ 0,3	-9,4	<0,05
ТМЖП, мм	12,0 $\pm$ 0,4	10,8 $\pm$ 0,4	-10,0	<0,05
ФВ, %	59,7 $\pm$ 2,9	62,0 $\pm$ 3,5	+3,8	>0,05
СИ, л/мин/м ²	2,77 $\pm$ 0,13	2,86 $\pm$ 0,15	+3,2	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	170,1 $\pm$ 7,0	145,2 $\pm$ 6,3	-14,6	<0,01
Е/А	0,87 $\pm$ 0,05	0,96 $\pm$ 0,07	+10,3	<0,05
ВПР, с	0,125 $\pm$ 0,011	0,108 $\pm$ 0,009	-13,6	<0,01

Одним из основных эффектов комбинированной терапии валзом и эскорди кором является нефропротективный. Отмечено увеличение СКФ от 9 до 20 мл/мин, в среднем 14 $\pm$ 3 мл/мин ($p < 0,01$). Терапия препаратами привела к снижению уровня МАУ более чем в два раза (ДМАУ = -28,6 $\pm$ 3,9 мг/сут; $p < 0,001$). Снижение уровня МАУ за 24 недели терапии произошло у всех больных (100 %), с нормализацией у 88 % больных с исходно повышенной МАУ.

На фоне комбинированной терапии колебания ЧСС по сравнению с исходной величиной составили от -9,0 до +12,0 в 1 мин, в среднем 3,5 $\pm$ 2,3 в 1 мин ($p > 0,05$), что объясняется использованием меньших доз препаратов, чем при монотерапии. Число других побочных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией под влиянием эскорди кора, таких как отеки стоп, головная боль, покраснение лица, уменьшилось в два-три раза только за счет снижения дозы препарата при комбинированной терапии. Важно отметить, что в течение шести месяцев терапии гипотензивный эффект стабильно сохранялся и даже в некоторых случаях усиливался, что требовало уменьшения дозы препаратов.

Заключение

Таким образом, фармакодинамические эффекты валза и эскорди кора создают предпосылки для комбинированного использования этих препаратов в лечении больных умеренной АГ. Комбинации дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК) (эскорди кор) и блокаторов ангиотензина II рецепторов (валз) потенцируют гипотензивное действие и ослабляют побочные эффекты друг друга. Учитывая наличие таких эффектов, как кардио- и нефро-

протективные, а также метаболическую нейтральность, комбинация дигидропиридиновых АК (эскорди кор) и блокаторов ангиотензина II рецепторов (валз) можно рекомендовать к применению для рациональной антигипертензивной терапии у больных умеренной АГ.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские национальные рекомендации ВНОК. – М., 2008.
2. **Марцевич, С. Ю.** Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертензии / С. Ю. Марцевич // Артериальная гипертензия. – 2004. – № 4. – С. 193–198.
3. **Чазова, И. Е.** Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо / И. Е. Чазова, С. А. Бойцов, О. Д. Остроумова. – М., 2004.
4. **Карпов, Ю. А.** Фармакотерапия в кардиологии: позиции антагонистов кальция / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – Р. 330–333.
5. **Мухин, Н. А.** Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев // Вестник РАМН. – 2003. – № 11. – С. 50–55.
6. **Tuorailchto, J.** Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trails Investigators / J. Tuorailchto, D. Rastenyte, W. Birkcnhager [et al.] // N. Engl J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 677–684.
7. **Danlof, D.** Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for End-point reduction in hypertension study (LIFE) / D. Danlof, R. Devereux, S. Kjeldsen // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
8. **Devereux, R.** Echocardiography assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method / R. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
9. **Celis, H.** Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Euc experience in general practice / H. Celis, Y. Yodfat, L. Thijs [et al.] // Fam. Pract. – 1996. – Vol. 13. – P. 138–143.
10. **Staessen, J.** Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / J. Staessen, R. Fagard, L. Thijs [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.

References

1. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertenzii. Rossiyskiye natsional'nyye rekomendatsii VNOK. – M., 2008.
2. **Martsevich, S. YU.** Antagonisty kal'tsiya: vybor terapii pri arterial'noy gi-pertonii / S. YU. Martsevich // Arterial'naya gipertenziya. – 2004. – № 4. – S. 193–198.
3. **Chazova, I. Ye.** Kombinirovannaya terapiya bol'nykh arterial'noy gipertoniiyey. Metodicheskoye pis'mo / I. Ye. Chazova, S. A. Boytsov, O. D. Ostroumova. – M., 2004.
4. **Karpov, YU. A.** Farmakoterapiya v kardiolo-gii: pozitsii antagonistov kal'tsiya / YU. A. Karpov, Ye. V. Sorokin // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – Р. 330–333.
5. **Mukhin, N. A.** Kardiorenal'nyye sootnosheniya i risk serdechno-sosudistykh zabolevaniy / N. A. Mukhin, V. S. Moiseyev // Vestnik RAMN. – 2003. – № 11. – S. 50–55.
6. **Tuorailchto, J.** Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trails Investigators / J. Tuorailchto, D. Rastenyte, W. Birkcnhager [et al.] // N. Engl J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 677–684.

7. **Danlof, D.** Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for End-point reduction in hypertension study (LIFE) / D. Danlof, R. Devereux, S. Kjeldsen // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
 8. **Devereux, R.** Echocardiography assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method / R. Devereux, N. Reichek // *Circulation*. – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
 9. **Celis, H.** Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice / H. Celis, Y. Yodfat, L. Thijs [et al.] // *Fam. Pract.* – 1996. – Vol. 13. – P. 138–143.
 10. **Staessen, J.** Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / J. Staessen, R. Fagard, L. Thijs [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
-

Бурмистрова Лариса Федоровна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: lamax-69@mail.ru

Burmistrova Larisa Fedorovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza
State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Рахматуллов Фагим Касымович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой внутренних
болезней, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Rakhmatullov Fagim Kasymovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of internal diseases,
Medical Institute, Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Шибаета Татьяна Михайловна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: mr.sanita@yandex.ru

Shibaeva Tat'yana Mikhaylovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza
State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Сусина Ольга Николаевна

кандидат медицинских наук, заведующая
кафедрой нефрологии, Пензенский
институт усовершенствования врачей
(г. Пенза, ул. Стасова, 8а)

E-mail: olga nicolaevna58@bk.ru

Sisina Ol'ga Nikolaevna

Candidate of medical sciences, head
of sub-department of nephrology, Penza
Institute of Advanced Medical Studies
(Penza, 8a Stasova str.)

Карелина Анна Алексеевна

клинический ординатор, кафедра
внутренних болезней, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: a.carelina2011@yandex.ru

Karelina Anna Alekseevna

Clinical ordinator, sub-department
of internal diseases, Medical Institute,
Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

УДК 616.12-008.331.1-08-036.868-039.57

Бурмистрова, Л. Ф.

Эффективность комбинированной терапии валзом и эскорди кором у больных артериальной гипертензией / Л. Ф. Бурмистрова, Ф. К. Рахматуллов, Т. М. Шibaева, О. Н. Сисина, А. А. Карелина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 58–65.

СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Аннотация. В работе представлены результаты исследования альдостерона, ренина, инсулина, инсулинорезистентности у больных акромегалией. Уровень альдостерона повышен у всех пациентов с акромегалией. Повышение активности ренина выявлено только у пациентов с артериальной гипертензией в активной стадии заболевания. Обнаружены положительные корреляции альдостерона и ренина с HOMA-IR, инсулином, ИФР-1.

Ключевые слова: акромегалия, альдостерон, ренин, инсулин.

A. F. Verbovoy, O. V. Kosareva, L. A. Sharonova

STATE OF RENIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS WITH ACROMEGALIA

Abstract. The article presents the results of examination of aldosterone, renin, insulin, insulin resistance in patients with acromegaly. Aldosterone levels is increased in all patients with acromegaly. Increased renin activity is found only in patients with hypertension in the active stage of disease. The authors have found a positive correlation of aldosterone and renin to the HOMA-IR, insulin, IGF-1.

Key words: acromegaly, aldosterone, renin, insulin.

Введение

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическими изменениями во всех органах и системах, в частности в сердечно-сосудистой системе. Патология сердечно-сосудистой системы является основной причиной повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни при данном заболевании [1–3]. У 25–50 % больных акромегалией формируется симптоматическая артериальная гипертензия, обусловленная хронической гиперсекрецией гормона роста, который активирует симпато-адреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [3–5].

Цель исследования – оценить взаимосвязь ренина, альдостерона, инсулинорезистентности, антропометрических показателей при акромегалии на разных стадиях заболевания.

1. Материалы и методы исследования

Обследован 61 пациент с акромегалией (19 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 40 до 73 лет (средний возраст $57,9 \pm 2,1$ года) с длительностью заболевания от пяти до 28 лет. Нарушения углеводного обмена выявлены у 34 пациентов (у трех нарушенная толерантность к углеводам, у 31 – сахарный диабет). Больных с I степенью ожирения было 24 человека, со II степенью – семь, с III – два. У 23 пациентов была диагностирована стенокардия напряжения I и II функциональных классов. Инсульт перенесли два пациента, а инфаркт

миокарда – семь человек. В активной стадии заболевания было 34 пациента, средний возраст $56,79 \pm 2,03$ года, длительность акромегалии – $6,46 \pm 0,94$ года. В ремиссии заболевания обследовано 27 человек, средний возраст $55,22 \pm 2,16$ года, длительность акромегалии – $13,79 \pm 2,63$ года. В группу контроля вошли 25 человек, средний возраст которых составил $51,32 \pm 2,03$ года.

Проводилось антропометрическое исследование: определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ. Степень ожирения оценивалась по классификации ВОЗ (1997): при значении ИМТ $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ диагностировали избыточную массу тела, при ИМТ $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ – I степень ожирения, при ИМТ $35\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ – II степень ожирения, более 40 кг/м^2 – III степень ожирения. Больных акромегалией с I степенью ожирения было 24 человека, со II степенью – семь, с III – два.

Артериальное давление (АД) измерялось трехкратно на правой руке в положении сидя в течение 10 минут и считалось повышенным при значениях более 140 и 90 мм рт. ст. по критериям ВОЗ. Артериальная гипертензия наблюдалась у 31 больного.

Исследовалось содержание ренина, альдостерона, СТГ, ИФР-1 иммуноферментным методом на приборе Asys Expert Plus (Австрия).

Состояние углеводного обмена оценивалось по показателям гликемии в плазме венозной крови натощак глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Screen Master Plus (Hospitex diagnostic, Швейцария). Кроме того, исследовался уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом иммуноферментного анализа на аппарате AxSYM (Abbott, Германия). По показателю НОМА-IR (ИРИ $\times$ гликемия натощак / 22,5) оценивалась инсулинорезистентность.

Показатели липидного спектра сыворотки крови определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Screen Master Plus (Hospitex diagnostic, Швейцария).

Результаты исследования были обработаны с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики. Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS 11,5 (SPSS Inc., США). Рассчитывались среднее арифметическое значение (M), средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$). Достоверность различий средних величин между группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (Oneway ANOVA-test), теста Крускала – Уоллиса. Статистически значимыми считали различия между выборками $p < 0,05$.

2. Результаты и их обсуждение

Активность акромегалии определялась по содержанию СТГ и ИФР-1. В ремиссии уровень СТГ ($2,14 \pm 0,48 \text{ нг/мл}$, $p_{0-1} = 0,156$) достоверно не отличался от контроля ($1,40 \pm 0,37 \text{ нг/мл}$). ИФР-1 был выше ($194,46 \pm 16,01 \text{ нг/мл}$, $p_{0-1} = 0,011$), чем в контроле ($119,27 \pm 7,75 \text{ нг/мл}$), хотя и соответствовал нормальным возрастным показателям. В активной стадии и СТГ, и ИФР-1 были достоверно выше, чем в контроле и ремиссии (СТГ $11,45 \pm 2,54 \text{ нг/мл}$, $p_{0-2} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,001$; ИФР-1 $542,26 \pm 47,47 \text{ нг/мл}$, $p_{0-2} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,001$).

При анализе антропометрических данных, представленных в табл. 1, отмечено, что мужчины с акромегалией и в ремиссии заболевания, и в активной стадии имели I степень ожирения.

Таблица 1

Антропометрические показатели у мужчин

Показатель	Группа		
	Контроль $n = 15$	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия $n = 10$	Активная стадия $n = 9$
ИМТ, кг/м ²	25,93 ± 0,85	30,64 ± 0,97 $p_{0-1} < 0,001$	32,95 ± 1,47 $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,061$
ОТ, см	88,42 ± 2,62	95,76 ± 1,72 $p_{0-1} < 0,05$	103,75 ± 3,12 $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
ОТ/ОБ	0,87 ± 0,01	0,89 ± 0,01 $p_{0-1} > 0,05$	0,90 ± 0,02 $p_{0-2} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$

Примечание. p_{0-1} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; p_{0-2} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; p_{1-2} – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

У женщин с акромегалией в активной стадии заболевания (табл. 2) выявлена I степень ожирения, у обследованных пациентов в ремиссии ИМТ соответствовал избыточной массе тела.

Таблица 2

Антропометрические показатели у женщин

Показатель	Группа		
	Контроль $n = 10$	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия $n = 17$	Активная стадия $n = 25$
ИМТ, кг/м ²	26,48 ± 0,86	29,03 ± 0,87 $p_{0-1} < 0,05$	31,37 ± 0,83 $p_{0-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
ОТ, см	75,43 ± 2,31	86,35 ± 1,17 см $p_{0-1} < 0,001$	93,00 ± 2,17 $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
ОТ/ОБ	0,76 ± 0,02	0,81 ± 0,02 $p_{0-1} > 0,05$	0,85 ± 0,01 $p_{0-2} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$

Примечание. p_{0-1} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; p_{0-2} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; p_{1-2} – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

Увеличение ИМТ, окружности талии у женщин более 80 см, у мужчин более 94 см свидетельствует о наличии у больных акромегалией висцерального типа ожирения.

При анализе показателей липидного обмена у больных акромегалией (табл. 3) и в активной стадии заболевания, и в ремиссии отмечается тенден-

ция к повышению уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), коэффициента атерогенности в сравнении с контрольной группой. Значение коэффициента атерогенности более 4,0 указывает на высокую вероятность развития атеросклероза и ИБС [2, 3, 6, 7].

Таблица 3

Показатели липидного обмена у больных акромегалией

Показатели	Группы		
	Контроль <i>n</i> = 25	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия <i>n</i> = 27	Активная стадия <i>n</i> = 34
Общий холестерин, ммоль/л	209,56 ± 3,97	226,48 ± 9,13 $p_{0-1} = 0,436$	220,65 ± 5,93 $p_{0-2} = 0,452$ $p_{1-2} = 0,684$
Триглицериды, ммоль/л	139,48 ± 7,98	135,07 ± 10,27 $p_{0-1} = 0,425$	132,00 ± 7,51 $p_{0-2} = 0,382$ $p_{1-2} = 0,816$
ЛПВП, ммоль/л	42,61 ± 0,31	40,56 ± 0,84 $p_{0-1} = 0,213$	40,82 ± 0,55 $p_{0-2} = 0,088$ $p_{1-2} = 0,775$
ЛПНП, ммоль/л	141,23 ± 3,90	158,24 ± 8,15 $p_{0-1} = 0,245$	153,42 ± 5,12 $p_{0-2} = 0,139$ $p_{1-2} = 0,885$
К. атерогенности	3,89 ± 0,12	4,79 ± 0,41 $p_{0-1} = 0,436$	4,50 ± 0,23 $p_{0-2} = 0,308$ $p_{1-2} = 0,983$

Примечание. p_{0-1} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; p_{0-2} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; p_{1-2} – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

При анализе показателей углеводного обмена были исключены пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом. Выявлено достоверное повышение содержания глюкозы у всех пациентов с акромегалией относительно контроля, но при этом оно не превышало нормальных показателей. Показатель инсулинорезистентности НОМА-IR у пациентов с акромегалией в активной стадии был достоверно выше, чем у пациентов в стадии ремиссии и у лиц в контрольной группе. Уровень инсулина также был достоверно выше у пациентов с акромегалией в активной стадии по сравнению с этим показателем у лиц в стадии ремиссии и контрольной группы. Повидимому, такое повышение инсулина является компенсаторным (табл. 4).

У всех пациентов с акромегалией обнаружена положительная корреляция уровня инсулина с гликемией натощак ($r = 0,412$, $p < 0,05$), с показателем ИМТ ($r = 0,268$, $p < 0,05$), с уровнем СТГ ($r = 0,365$, $p < 0,001$) и ИФР-1 ($r = 0,603$, $p < 0,001$), то есть со степенью активности заболевания. Найдена положительная корреляция между уровнем инсулина и содержанием триглицеридов ($r = 0,264$, $p < 0,05$) у пациентов с акромегалией в активной стадии заболевания.

Таблица 4

Показатели углеводного обмена у больных акромегалией

Показатели	Группы		
	Контроль $n = 25$	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия $n = 13$	Активная стадия $n = 15$
Гликемия натощак, ммоль/л	$4,42 \pm 0,10$	$4,83 \pm 0,14$ $p_{0-1} < 0,05$	$4,86 \pm 0,16$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{1-2} = 0,942$
Инсулин, мкЕд/л	$8,04 \pm 0,33$	$8,75 \pm 1,03$ $p_{0-1} = 0,805$	$17,33 \pm 3,07$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$
НОМА-IR	$1,58 \pm 0,08$	$1,73 \pm 0,22$ $p_{0-1} = 0,843$	$3,69 \pm 0,64$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

Примечание. p_{0-1} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; p_{0-2} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; p_{1-2} – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

У всех обследованных пациентов обнаружены прямые корреляции НОМА-IR с ИМТ ($r = 0,609$, $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,576$, $p < 0,001$) и ОТ/ОБ ($r = 0,446$, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с акромегалией показатель НОМА-IR достоверно коррелировал с гликемией натощак ($r = 0,423$, $p < 0,001$), уровнем инсулина ($r = 0,947$, $p < 0,001$), триглицеридов ($r = 0,291$, $p < 0,05$).

При анализе показателей ренин-альдостероновой системы пациенты с акромегалией были разделены на группы с нормальным и повышенным АД (табл. 5, 6).

Таблица 5

Показатели ренин-альдостероновой системы у больных акромегалией с нормальным АД

Показатели	Группы		
	Контроль $n = 25$	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия $n = 16$	Активная стадия $n = 14$
Ренин, пг/мл	$14,63 \pm 1,32$	$22,34 \pm 5,63$ $p_{0-1} = 0,187$	$22,64 \pm 3,75$ $p_{0-2} = 0,104$ $p_{1-2} = 0,791$
Альдостерон, пг/мл	$144,53 \pm 13,26$	$235,55 \pm 10,06$ $p_{0-1} < 0,001$	$263,84 \pm 19,57$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,124$

Примечание. p_{0-1} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; p_{0-2} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; p_{1-2} – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

Таблица 6

Показатели ренин-альдостероновой системы
у больных акромегалией с артериальной гипертензией

Показатели	Группы		
	Контроль $n = 25$	Пациенты с акромегалией	
		Ремиссия $n = 11$	Активная стадия $n = 20$
Ренин, пг/мл	$14,63 \pm 1,32$	$16,37 \pm 2,05$ $p_{0-1} = 0,247$	$21,26 \pm 1,83$ $p_{0-2} < 0,05$ $p_{1-2} = 0,205$
Альдостерон, пг/мл	$144,53 \pm 13,26$	$260,72 \pm 16,99$ $p_{0-1} < 0,001$	$272,84 \pm 13,53$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,572$

Примечание. p_{0-1} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в ремиссии; p_{0-2} – достоверность различий между контролем и пациентами с акромегалией в активной стадии; p_{1-2} – достоверность различий между пациентами с акромегалией в ремиссии и активной стадии.

Как следует из табл. 6, активность ренина плазмы достоверно повышена в активной стадии заболевания, в ремиссии повышение было незначительным по сравнению с контролем.

У нормотензивных пациентов (см. табл. 5) также имелась тенденция к повышению уровня ренина, но из-за разброса данных статистической значимости она не приобрела, тогда как содержание альдостерона, как и у пациентов с гипертензией, повышено.

Учитывая, что регуляция секреции альдостерона осуществляется ренин-ангиотензиновой системой, можно предположить, что усиление секреции или выделение ренина усиливает образование ангиотензина, а он, в свою очередь, увеличивает секрецию альдостерона. Альдостерон ведет к задержке натрия и воды, увеличивает объем циркулирующей крови и повышает артериальное давление [8].

Поскольку изменение ренина и альдостерона аналогичны при нормальном и повышенном давлении, следует думать, что в проявлении гипертензии при акромегалии имеют значения какие-то другие факторы.

У всех обследованных больных акромегалией выявлены положительные корреляции альдостерона с ИФР-1 ($r = 0,461$, $p = 0,000$), весом пациентов ($r = 0,303$, $p = 0,006$), ИМТ ($r = 0,474$, $p = 0,000$), ОТ ($r = 0,386$, $p = 0,000$), ОБ ($r = 0,531$, $p = 0,000$), глюкозой ($r = 0,406$, $p = 0,000$), инсулином ($r = 0,389$, $p = 0,000$), НОМА-IR ($r = 0,502$, $p = 0,000$), САД ($r = 0,342$, $p = 0,002$), ДАД ($r = 0,248$, $p = 0,026$). Уровень ренина положительно коррелировал с ИФР-1 ($r = 0,309$, $p = 0,000$), ИМТ ($r = 0,259$, $p = 0,039$), ОБ ($r = 0,264$, $p = 0,037$).

Выводы

1. В активной стадии акромегалии у больных имеется инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

2. Содержание альдостерона повышено у всех пациентов с акромегалией, тогда как повышение активности ренина обнаружено только в активной стадии заболевания.

3. В механизме возникновения артериальной гипертензии имеет значение повышение ренина и альдостерона, но это не единственные факторы в ее происхождении.

Список литературы

1. **Вакс, В. В.** Диагностика и лечение акромегалии / В. В. Вакс // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С. 8–14.
2. **Дедов, И. И.** Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей / И. И. Дедов, Н. Н. Молитвословова, Е. И. Марова. – Тверь : Триада, 2003. – 40 с.
3. **Пронин, В. С.** Аромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В. С. Пронин, Н. Н. Молитвословова ; под ред. академика РАН и РАМН И. И. Дедова, член-корр. Г. А. Мельниченко. – М., 2009. – 256 с.
4. **Jaffrain-Rea, M.** Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly / M. Jaffrain-Rea, C. Moroni, R. Baldelli [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2001. – Vol. 54, № 2. – P. 189–195.
5. **Maison, P.** Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction / P. Maison, P. Demolis, J. Young [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2000. – Vol. 53, № 4. – P. 445–451.
6. **Караченцев, Ю. И.** Акромегалия и гигантизм / Ю. И. Караченцев, О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, В. Н. Куцын. – Киев : Старт-98, 2010. – 132 с.
7. **Arosio, M.** LGL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group / M. Arosio, G. Sartore, C. Rossi [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 151, № 2. – P. 551–557.
8. **Серебровская, Ю. А.** Функция гломерулярного аппарата. «Физиология почки» / Ю. А. Серебровская. – М., 1972. – С. 268–286.

References

1. **Vaks, V. V.** Diagnostika i lecheniye akromegalii / V. V. Vaks // Lechashchiy vrach. – 2004. – № 6. – S. 8–14.
2. **Dedov, I. I.** Akromegaliya: patogenez, klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody lecheniya. Posobiye dlya vrachev / I. I. Dedov, N. N. Molitvoslovova, Ye. I. Marova. – Tver' : Triada, 2003. – 40 s.
3. **Pronin, V. S.** Aromegaliya. Etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, leche-niye / V. S. Pronin, N. N. Molitvoslovova ; pod red. akademika RAN i RAMN I. I. Dedova, chlen-korr. G. A. Mel'nichenko. – M., 2009. – 256 s.
4. **Jaffrain-Rea, M.** Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly / M. Jaffrain-Rea, C. Moroni, R. Baldelli [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2001. – Vol. 54, № 2. – P. 189–195.
5. **Maison, P.** Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction / P. Maison, P. Demolis, J. Young [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2000. – Vol. 53, № 4. – P. 445–451.
6. **Karachentsev, YU. I.** Akromegaliya i gigantizm / YU. I. Karachentsev, O. O. Khizh-nyak, M. R. Mikityuk, V. N. Kutsyn. – Kiyev : Start-98, 2010. – 132 s.
7. **Arosio, M.** LGL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group / M. Arosio, G. Sartore, C. Rossi [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 151, № 2. – P. 551–557.
8. **Serebrovskaya, YU. A.** Funktsiya glomerulyarnogo apparata. «Fiziologiya pochki» / YU. A. Serebrovskaya. – M., 1972. – S. 268–286.

Вербовой Андрей Феликсович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии,
Самарский государственный
медицинский университет
(г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

E-mail: diacenter@sama.ru

Verbovoy Andrey Feliksovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of endocrinology,
Samara State Medical University
(Samara, 89 Chapaevskaya str.)

Косарева Ольга Владиславовна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра эндокринологии, Самарский
государственный медицинский
университет (г. Самара,
ул. Чапаевская, 89)

E-mail: kosareva1974@mail.ru

Kosareva Ol'ga Vladislavovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of endocrinology,
Samara State Medical University
(Samara, 89 Chapaevskaya str.)

Шаронова Людмила Александровна

кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра эндокринологии, Самарский
государственный медицинский
университет (г. Самара,
ул. Чапаевская, 89)

E-mail: lyuda163@mail.ru

Sharonova Lyudmila Aleksandrovna

Candidate of medical sciences, assistant,
sub-department of endocrinology,
Samara State Medical University
(Samara, 89 Chapaevskaya str.)

УДК 616.71-007.152-07-084

Вербовой, А. Ф.

Состояние ренин-альдостероновой системы у больных акромегалией / А. Ф. Вербовой, О. В. Косарева, Л. А. Шаронова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 66–73.

БИОМЕХАНИКА СЕРДЦА И МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПОВ

Аннотация. Исследование посвящено изучению биомеханики сердца и малого круга кровообращения посредством компьютерной апекскардиографии и реографии легочной артерии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов. В исследование включено 60 больных сахарным диабетом и 40 практически здоровых лиц. Все обследуемые разделены на три группы: 1-ю группу (контрольную) составили практически здоровые люди, 2-ю – больные сахарным диабетом 1 типа, 3-ю – больные сахарным диабетом 2 типа. В ходе исследования оценивали скоростные и силовые показатели изменения внутрижелудочкового давления, сопротивления сосудов бассейна легочной артерии и продолжительности фаз сердечного цикла и малого круга кровообращения. Анализ параметров кинетики миокарда и легочной артерии показал общность количественных и качественных изменений центральной гемодинамики и биомеханики сердца и малого круга кровообращения у пациентов с сахарным диабетом обоих типов. Однако у больных сахарным диабетом 2 типа данные изменения носят более выраженный характер.

Ключевые слова: биомеханика сердца и малого круга кровообращения, компьютерная апекскардиография и реография, сахарный диабет.

A. A. Garanin, A. E. Ryabov, S. V. Bulgakova

BIOMECHANICS OF A HEART AND A PULMONARY CIRCUIT IN PATIENTS DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND 2

Abstract. The article is devoted to investigation of the biomechanics of a heart and pulmonary circulation by means of computer apexcardiogram and rheography of a pulmonary artery in patients with diabetes mellitus type 1 and 2. The authors examined 60 diabetic patients and 40 healthy individuals. All respondents were divided into 3 groups: group 1 (control) were apparently healthy people, 2 – patients with type 1 diabetes, 3 – patients with type 2 diabetes. The study assessed the speed and power performance changes of intraventricular pressure, vascular resistance and pulmonary artery vessels resistance and duration of phases of a cardiac cycle and pulmonary circulation. Analysis of kinetic parameters of myocardial and pulmonary artery showed the common qualitative and quantitative changes of central hemodynamics and biomechanics of a heart and pulmonary circulation in patients with diabetes of both types. However, in case of type 2 diabetes these changes are more evident.

Key words: biomechanics of a heart and pulmonary circulation, computer apexcardiogram and rheography, diabetes mellitus.

Введение

По данным Международной диабетической федерации, на 2008 г. количество больных сахарным диабетом (СД) составляло более 246 млн человек, это 6 % населения в возрасте от 20 до 79 лет. К 2025 г. их число увеличится более чем в 1,5 раза, при этом двадцать лет назад во всем мире количество людей, страдающих данной патологией, не превышало 30 млн.

В современной научной литературе широко представлены проблемы диабетического поражения сердечно-сосудистой системы, почек, органов зрения, нервной системы [1]. Однако данные о вовлечении малого круга кровообращения (МКК) и миокарда в патологический процесс у больных СД носят разрозненный характер и часто противоречат друг другу.

СД является наиболее распространенным хроническим эндокринным заболеванием и одним из основных факторов риска проявления атеросклероза в различных артериальных бассейнах, включая коронарные артерии сердца. Локализация коронарного атеросклероза у больных СД такая же, как и у больных без диабета, и поражаются преимущественно проксимальные отделы коронарных артерий. Единственным отличием является то, что коронарный атеросклероз развивается в более молодом возрасте и имеет более тяжелое течение. В конечном итоге нарушение гемодинамики МКК и физиологии сердца приводит к формированию хронической сердечно-сосудистой недостаточности – важнейшей проблеме интернальной медицины. В этой связи необходимо проводить раннюю диагностику нарушений функционирования миокарда и МКК с целью своевременной профилактики сердечно-сосудистых проблем.

Цель – изучить нарушения биомеханики сердца и МКК у пациентов с СД 1 и 2 типов и выявить нарушения центральной гемодинамики при данном заболевании.

1. Материал и методы исследования

Обследовано 100 человек, из них 40 человек некурящих практически здоровых (1-я группа – контрольная, средний возраст 20 ± 1 год), 30 – с компенсированным СД 1 типа, легкой степени (2-я группа, средний возраст 25 ± 2 года) и 30 – с компенсированным СД 2 типа, легкой степени (3-я группа, средний возраст 45 ± 4 года). В исследование не включались пациенты с артериальной гипертензией, макро- и микроангиопатиями, нейропатиями и другими осложнениями СД.

Биомеханику миокарда изучали методом компьютерной апекскардиографии; МКК – с применением биполярной реографии. Всем обследованным регистрировали апекскардиограммы (АКГ) и реограммы легочной артерии (РеоЛА) в покое. Регистрация РеоЛА и АКГ осуществлялась по стандартной традиционной методике на уникальном поликардиографе «Элон-2», с использованием пластинчатых электродов и тензометрического датчика. Внутри аппарата расположен аналого-цифровой преобразователь. Прибор соединяется кабелем с ЭВМ через универсальный USB 2.0 порт. Частота дискретизации при записи кривых составила 50 Гц.

Для устранения влияния различного аппаратного усиления сигнала введенные амплитуды нормировали, т.е. программно приводили их размах к единице. Колебания пронормированных амплитуд, вызванные случайными ошибками, сглаживались при аппроксимации амплитуд квадратичной параболой по методу наименьших квадратов, проходящей через пять последовательных точек. По сглаженным значениям амплитуд вычисляли первую и вторую производную кривых.

Анализ биомеханических показателей легочной артерии (ЛА) проводился согласно новой фазовой структуре, предложенной профессором В. Н. Фатенковым [2]. При этом в сосудистом цикле МКК выделяются систола и диастола

по аналогии с сердечным циклом. Систола ЛА состоит (рис. 1) из фаз эластического (точки 3–4) и мышечного компонента оттока (точки 4–5) (ЭКО и МКО) и капиллярно-венозного оттока (точки 5–6) (КВО). Диастола ЛА включает фазы распространения пульсовой волны (точки 0–1) (РПВ), быстрого (точки 1–2) и медленного (точки 2–3) притока (БП и МП).

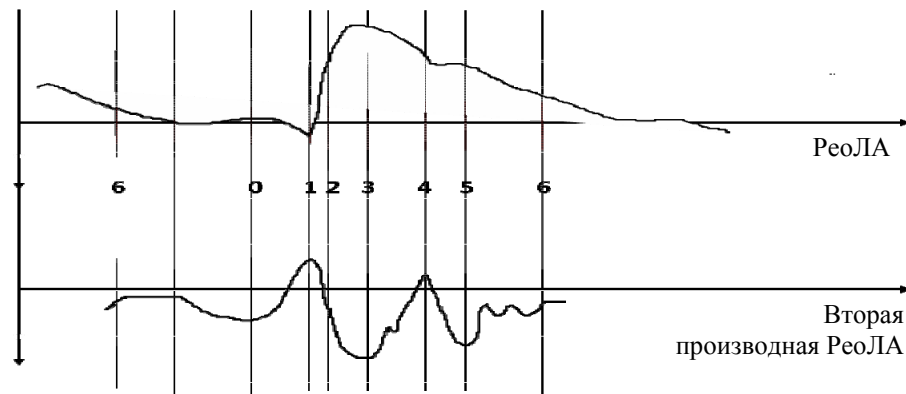


Рис. 1. Фазовая структура цикла ЛА

Оценка механической активности миокарда основывалась на теории биомеханики сердца, предложенной профессором В. Н. Фатенковым [2, 3], согласно которой выделяются следующие фазы сердечного цикла: систола предсердий (СП), фаза внутрижелудочкового перемещения крови (ПК) и повышения внутрижелудочкового давления (ПД), первая и вторая фазы максимального изгнания (МИ-1, МИ-2), редуцированного изгнания (РИ), фаза снижения внутрижелудочкового давления (СД), быстрого (БН) и медленного наполнения (МН).

В автоматизированном режиме выделялись перечисленные выше фазы, границы которых устанавливались по второй производной (рис. 2). В ходе исследования изучались следующие параметры биомеханики миокарда и ЛА: длительность фаз (t), средние и экстремальные скорости (v и v_s соответственно), ускорение (a и a_s соответственно) и мощность (N и N_s соответственно), работа (W). Показатели биомеханики миокарда и ЛА исследовали в процессе компьютерной обработки.

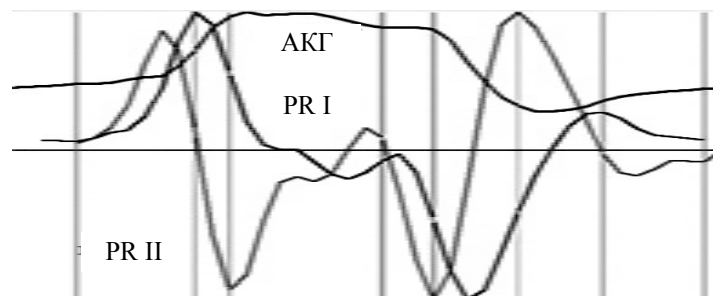


Рис. 2. АКГ и ее первая и вторая производные

Статистический анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона, при помощи программы Statistica 6.0. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

2. Полученные результаты и их обсуждение

Анализ биомеханики миокарда (табл. 1) показал увеличение длительности фазы СП во 2-й и 3-й группах на 90 % ($p = 0,013$) и 93 % ($p = 0,028$) соответственно в сравнении с контрольной группой. Также происходило существенное снижение длительности остальных систолических фаз, увеличение продолжительности диастолических фаз у пациентов с СД 1 типа, а у больных СД 2 типа происходило выраженное увеличение длительности и систолических, и диастолических фаз. Весьма значительно изменялись скоростные показатели биомеханики миокарда. Например, v_s снизилась в фазу МИ-1 в 3-й группе на 42 % по сравнению с контрольной ($p = 0,021$). Изменения касались систолы и диастолы сердца, были более выражены у пациентов с СД 2 типа. Так, v_s повышения внутрижелудочкового давления у пациентов с СД 1 типа ожидаемо увеличивалась во все систолические фазы, в диастолические, напротив, – снижалась. Таким образом, у пациентов с СД 1 типа мы наблюдали систолическую гиперфункцию, которая носит, безусловно, адаптивный характер, и диастолическую дисфункцию, являющуюся следствием поражения субэпи- и субэндокардиальных мышечных слоев миокарда. У больных СД 2 типа обнаружена парадоксальная тенденция – снижение v_s . Это свидетельствует о раннем вовлечении миокарда в патологический процесс при СД 2 типа, формировании систолической и диастолической дисфункции. Изменения a_s имели схожую тенденцию, что подтверждает указанные выше нарушения биомеханики миокарда, однако были менее выражены и касались всей диастолы и ряда систолических фаз. Например, a_s снижалось на 45 % в 3-й группе, в сравнении с контрольной, в фазу РИ ($p = 0,02$). В систолу значительно возрастала работа миокарда у больных СД 1 и 2 типов. Так, во 2-й и 3-й группах в фазу СП W увеличилась в 4,4 ($p = 0,033$) и 4,5 ($p = 0,029$) раза соответственно, по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют об увеличении нагрузки на миокард на фоне тех метаболических, электролитных, энергетических и нейрогуморальных сдвигов, которые возникают при СД.

Результаты Фремингемского исследования показали, что даже после корректировки данных по возрасту, курению, уровню АД и содержанию общего холестерина в крови наличие СД повышает риск развития ИБС у мужчин на 66 %, у женщин – на 203 % [4]. У больных диабетом ИБС диагностируется в два-четыре раза чаще, чем у людей того же возраста без диабета [5]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что риск коронарных осложнений у больных СД без ИБС сопоставим с риском у больных с установленным диагнозом ИБС [6]. Эти статистические данные нашли отражение в современных международных рекомендациях по лечению атеросклероза.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что кровоснабжение левого желудочка при СД может страдать даже в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий. По данным позитронно-эмиссионной томографии, коронарный резерв у данной группы пациентов даже при отсутствии атеросклеротических изменений на 37 % ниже, чем соответствующий показатель у здоровых лиц того же возраста [7]. При этом степень снижения коронарного резерва достоверно связана с уровнем глюко-

зы натошак и концентрацией в крови гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и не зависит от липидного профиля крови.

Таблица 1

Показатели биомеханики миокарда

Группы	Фазы		
	СП	МИ-1	РИ
t (сек)			
Группа 1	0,062	0,051	0,067
Группа 2	0,118*	0,056	0,054
Группа 3	0,12*	0,051	0,075
v_z (10^{-5} Па/сек)			
Группа 1	0,979	7,1365	-4,708
Группа 2	1,171	8,512	-3,154
Группа 3	1,329	4,117*	-2,823
a_z (10^{-5} Па/сек ²)			
Группа 1	-0,0105	-144,726	-65,0075
Группа 2	10,072	-149,939	-19,279
Группа 3	10,127	-165,265	-118,288*
W (10^{-10} Па/сек ²)			
Группа 1	0,534	18,448	13,9675
Группа 2	2,376*	24,9	14,692
Группа 3	2,409*	31,629	16,029

Примечание. * – достоверное различие с контрольной группой; ** – достоверное различие между группами с сахарным диабетом.

В отчете экспертов Национальной образовательной программы по холестерину в США [8] пациенты с СД 2 типа по степени риска развития осложнений и, соответственно, по стратегии гиполипидемической терапии приравнены к больным, которые имеют ИБС. Это положение внесено и в Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Несмотря на интенсивные исследования атеросклероза, ассоциированного с диабетом, механизмы тесной взаимосвязи между диабетическим атеросклерозом и ИБС пока не выяснены. Некоторые данные указывают на то, что диабетический атеросклероз – это результат процессов, подобных тем, что происходят при недиабетическом атеросклерозе (то есть воспалении), но ускоренных и усиленных. Действительно, есть немало данных о том, что у пациентов с диабетом повышена активность факторов, эссенциальных для недиабетического атеросклероза, таких как адгезивные молекулы, цитокины, оксидативные субстанции, нарушение фибринолитического (прокоагулянтного) баланса. С другой стороны, некоторые механизмы могут быть специфическими для пациентов с диабетом (например, гипергликемия и некоторые метаболические процессы).

Выделяют пять механизмов патогенеза атеросклероза при СД: метаболические (гипергликемия, свободные жирные кислоты, инсулинорезистентность, диабетическая дислипидемия); оксидативный стресс и гликозилирование (за счет повышенного образования свободных радикалов и уменьшения

антиоксидантной защиты, образования избыточных количеств конечных продуктов гликозилирования); эндотелиальная дисфункция (нарушение синтеза и биодоступности оксида азота, связанное с гипергликемией, инсулинорезистентностью, оксидативным стрессом); воспаление (повышенная экспрессия цитокинов, образование избыточных количеств растворимых липопротеинсодержащих иммунных комплексов – важный фактор риска именно при диабете) и тромботические (повышение фибриногена, гиперэкспрессия ингибитора активатора плазминогена-1, активация тромбоцитов) [7, 10–13].

Итак, патофизиология диабетического атеросклероза характеризуется специфическими для диабета процессами, которые потенцируют механизмы, свойственные для недиабетического атеросклероза. Однако соотношение этих звеньев патогенеза атеросклероза при диабете пока не совсем ясно. У больных диабетом атеросклероз развивается на 20 лет раньше и значительно быстрее прогрессирует, чем у лиц без диабета, клинические проявления ИБС при СД характеризуются рядом особенностей [10, 14–17]. Во-первых, это одинаковая частота возникновения у мужчин и женщин, тогда как у не страдающих диабетом ИБС чаще развивается у мужчин. Во-вторых, у больных СД чаще имеют место безболевые (немые) формы ИБС, вплоть до безболевого инфаркта миокарда, что обусловлено автономной нейропатией и выступает причиной поздней постановки диагноза, несвоевременного назначения лечения и, как следствие, более высокой частоты развития осложнений болезни.

Таким образом, выявление ранних нарушений биомеханики миокарда у больных СД на этапе отсутствия клинических проявлений атеросклероза, ИБС и сердечной недостаточности имеет прогностическое значение и обуславливает причинно-следственные связи между существованием СД и развитием в дальнейшем на его фоне сердечно-сосудистых проблем.

Анализ биомеханики ЛА (табл. 2) выявил увеличение длительности фазы РПВ во 2-й группе на 17 % ($p = 0,042$), в 3-й – на 83 % ($p = 0,005$) в сравнении с 1-й группой соответственно. Кроме того, увеличилась продолжительность данной фазы в 3-й группе, по сравнению со 2-й, на 57 % ($p = 0,02$). Значительно менялась продолжительность и систолических фаз у больных СД: во 2-й группе увеличилась длительность фазы ЭКО на 67 % ($p = 0,0007$), МКО – на 75 % ($p = 0,006$), по сравнению с контрольной группой; в 3-й группе возросла длительность фазы ЭКО на 83 % ($p = 0,01$), в сравнении с контролем. Значительно менялись и скоростные показатели биомеханики ЛА преимущественно в систолические фазы: средняя скорость увеличилась в фазу МКО в 2-й и 3-й группах в три ($p = 0,0005$) и 3,4 раза ($p = 0,009$) соответственно; в фазу КВО наблюдалось, напротив, снижение данного показателя – во 2-й группе средняя скорость снизилась в 2,9 раза ($p = 0,0005$), в 3-й – в 1,8 раза ($p = 0,005$) соответственно, в сравнении с контрольной группой. Изменения среднего ускорения касались фазы МКО – произошло снижение данного параметра во 2-й группе на 30 % ($p = 0,008$), в 3-й группе – в три раза ($p = 0,012$), в сравнении с 1-й группой. Кроме этого, в 3-й группе среднее ускорение увеличилось в фазу МП на 36 % ($p = 0,047$). Силовые показатели достоверно менялись исключительно в систолические фазы: средняя мощность увеличилась во 2-й группе в фазу МКО в 2,4 раза ($p = 0,043$), в фазу КВО снизилась в 1,9 раза ($p = 0,004$), в 3-й группе произошло снижение данного показателя в фазу КВО в 1,7 раза ($p = 0,028$). Во 2-й группе произошло

увеличение работы в фазу МКО в 2,8 раза ($p = 0,008$) и снижение в фазу КВО в 2,4 раза ($p = 0,002$) по отношению к контрольной группе. Таким образом, у пациентов с СД 1 типа выявлена систолическая гиперфункция в фазу МКО, обусловленную мышечным сокращением ЛА и ее ветвей, которая носит адаптивный характер при данном заболевании. Кроме того, у данной группы пациентов наблюдается гиподисфункция микроциркуляторного русла и венозной части МКК, связанная с диастолической дисфункцией миокарда, и возрастание преднагрузки на левые отделы сердца при СД 1 типа. У больных СД 2 типа вышеуказанные изменения характеризуют систоло-диастолическую дисфункцию бассейна ЛА, с увеличением резистентности легочной артерии, снижением способности к растяжению и уменьшением эластичности. Это создает предпосылки к застою крови в артериальной части МКК, возрастанию постнагрузки на правые отделы сердца. Гиподисфункция микроциркуляторного русла и нарушение венозного оттока способствуют увеличению преднагрузки на левые отделы сердца. Гиперфункция медики носит дезадаптивный характер у пациентов СД 2 типа и может служить независимым предиктором формирования в последующем легочной гипертензии.

Таблица 2

Показатели биомеханики ЛА

Группы	Фазы				
	РПВ	МП	ЭКО	МКО	КВО
t (сек)					
Группа 1	0,06	0,06	0,06	0,04	0,08
Группа 2	0,07*	0,06	0,1*	0,07*	0,1
Группа 3	0,11**	0,06	0,11*	0,04	0,08
v (Ом/сек)					
Группа 1	1,125	7,725	2,075	1,325	3,765
Группа 2	1,615	7,15	2,33	3,945*	1,28*
Группа 3	0,79	6,875	2,43	4,545*	2,075*
a (Ом/сек ²)					
Группа 1	50,775	52,475	75,8	49,765	33,845
Группа 2	42,55	65,21	73,155	34,8*	40,235
Группа 3	39,195	81,355*	75,805	16,15*	38,455
N (Ом ² /сек ³)					
Группа 1	63,25	342,475	197,095	52,12	121,955
Группа 2	56,81	391,93	144,125	125,49*	62,66*
Группа 3	46,63	475,175	160,325	78,35	70,115*
W (Ом ² /сек ²)					
Группа 1	3,795	19,78	10,875	2,85	12,355
Группа 2	4,105	19,925	13,29	7,9*	5,13*
Группа 3	5,025	33,16	14,635	4,695	5,905

Заключение

1. У больных СД 1 типа отмечается систолическая гиперфункция, которая носит адаптивный характер, и диастолическая дисфункция, свидетельствующая о поражении субэпи- и субэндокардиального мышечных слоев миокарда. У пациентов СД 2 типа наблюдаются более выраженные изменения

биомеханики сердца, происходит формирование систоло-диастолической дисфункции, раннее вовлечение миокарда в патологический процесс. При данном заболевании изменения носят дезадаптивный характер.

2. У пациентов СД 1 типа отмечается гиперфункция меди, которая носит адаптивный характер, и гиподисфункция капиллярно-венозной части МКК, обусловленная диастолической дисфункцией миокарда и приводящая к увеличению преднагрузки на левые отделы сердца. У больных СД 2 типа наблюдается систоло-диастолическая дисфункция МКК, которая носит дезадаптивный характер, приводит к увеличению постнагрузки на правые и преднагрузки на левые отделы сердца и может служить независимым предиктором формирования легочной гипертензии.

Список литературы

1. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association // *Circulation* – 1999. – Vol. 100. – P. 1132–1133.
2. **Фатенков, В. Н.** Новое в биомеханике сердца, артерий и малого круга кровообращения : моногр. / В. Н. Фатенков. – Самара : Самар. гос. техн. ун-т, 2009. – 222 с.
3. **Фатенков, В. Н.** Новое в фазовой структуре сердечного цикла / В. Н. Фатенков // *Советская медицина*. – 1988. – № 4. – С. 27–33.
4. **Kannel W. B., McGee D. L.** // *Circulation*. – 1979. – V. 59. – P. 8–13.
5. **Gillum R. F., Mussolino M. E., Madans J. H.** // *J. Clin. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 53. – P. 511–518.
6. **Haffner S. M., Lehto S., Ronnema T. [et al.]** // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 229–234.
7. **Дедов, И. И.** Диабетическое сердце: основные закономерности / И. И. Дедов, А. А. Александров. – М., 2004. – С. 2.
8. **Melchior T., Kober L., Madsen C. R. [et al.]** // *Eur. Heart. J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 973–978.
9. **Modena M. G., Barbieri A.** // *Cardiologia*. – 1999. – Vol. 44. – P. 865–877.
10. **Бондар, П. Н.** Сердце при сахарном диабете / П. Н. Бондар // *Проблемы эндокринологии*. – 1987. – Т. 33, № 4. – С. 77–81.
11. **Грицюк, А. И.** Значение внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования в патогенезе, профилактике и лечении ишемической болезни сердца / А. И. Грицюк // II съезд кардиологов УССР : тез. докл. – Киев, 1983. – С. 55–56.
12. **Gerrard, J. M.** Alteration in the balance of prostaglandin and thromboxane synthesis in diabetic rats / J. M. Gerrard, M. J. Stuart, G. H. Rao [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 1980. – Vol. 95, № 6. – P. 950–958.
13. **Harrison, H. E.** Decreased vascular prostacyclin in experimental diabetes / H. E. Harrison, A. H. Recce, M. Johnson // *Life Sci.* – 1978. – Vol. 23. – P. 351–355.
14. **Passa, P.** Cardiac involvement in diabetes // *Vascular Complications of Diabetes* / P. Passa, C. Paillole. – Paris, 1994. – P. 141–144.
15. **Преображенский, Д. В.** Влияние сахарного диабета на развитие атеросклероза (биохим. аспекты проблемы) : обзор / Д. В. Преображенский, С. А. Махмуджаев // *Кардиология*. – 1987. – Т. 27, № 3. – С. 116–121.
16. **Krolewski, A. S.** Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications / A. S. Krolewski, J. H. Warram, L. I. Rand // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 26, № 22. – P. 1390–1398.

17. **Jarret, R. J.** Tipe 2 diabetes miellitus and coronary heart disease chicken, legg or neither? / R. J. Jarret // *Diabetologia*. – 1984. – Vol. 26, № 2. – P. 99–102.

References

1. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association // *Circulation* – 1999. – Vol. 100. – R. 1132–1133.
2. **Fatenkov, V. N.** Novoye v biomekhanike serdtsa, arteriy i malogo kruga krovoobrashcheniya : monogr. / V. N. Fatenkov. – Samara : Samar. gos. tekhn. un-t, 2009. – 222 s.
3. **Fatenkov, V. N.** Novoye v fazovoy strukture serdechnogo tsikla / V. N. Fatenkov // *Sovetskaya meditsina*. – 1988. – № 4. – S. 27–33.
4. **Kannel W. B., McGee D. L.** // *Circulation*. – 1979. – V. 59. – R. 8–13.
5. **Gillum R. F., Mussolino M. E., Madans J. H.** // *J. Clin. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 53. – R. 511–518.
6. **Haffner S. M., Lehto S., Ronnema T. [et al.]** // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – R. 229–234.
7. **Dedov, I. I.** Diabeticheskoye serdtse: osnovnyye zakonomernosti / I. I. Dedov, A. A. Aleksandrov. – M., 2004. – S. 2.
8. **Melchior T., Kober L., Madsen C. R. [et al.]** // *Eur. Heart. J.* – 1999. – Vol. 20. – R. 973–978.
9. **Modena M. G., Barbieri A.** // *Cardiologia*. – 1999. – Vol. 44. – R. 865–877.
10. **Bondar, P. N.** Serdtse pri sakharnom diabete / P. N. Bondar // *Problemy endokrinologii*. – 1987. – T. 33, № 4. – S. 77–81.
11. **Gritsyuk, A. I.** Znachenie vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya v patogeneze, profilaktike i lechenii ishemicheskoy bolezni serdtsa / A. I. Gritsyuk // II s"yezd kardiologov USSR : tez. dokl. – Kiyev, 1983. – S. 55–56.
12. **Gerrard, J. M.** Alteration in the balance of prostaglandin and tromboxane synthesis in diabetic rats / J. M. Gerrard, M. J. Stuart, G. H. Rao [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 1980. – Vol. 95, № 6. – P. 950–958.
13. **Harrison, H. E.** Decreased vascular prostacyclin in experimental diabetes / H. E. Harrison, A. H. Recce, M. Johnson // *Life Sci.* – 1978. – Vol. 23. – P. 351–355.
14. **Passa, P.** Cardiac involvement in diabetes // *Vascular Complications of Diabetes* / P. Passa, S. Paillole. – Paris, 1994. – P. 141–144.
15. **Preobrazhenskiy, D. V.** Vliyaniye sakharnogo diabeta na razvitiye ateroskle-roza (biokhim. aspekty problemy) : obzor / D. V. Preobrazhenskiy, S. A. Makhmutkhodzhaev // *Kardiologiya*. – 1987. – T. 27, № 3. – S. 116–121.
16. **Krolewski, A. S.** Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes miellitus and its complications / A. S. Krolewski, J. H. Warram, L. I. Rand // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 26, № 22. – P. 1390–1398.
17. **Jarret, R. J.** Tipe 2 diabetes miellitus and coronary heart disease chicken, legg or neither? / R. J. Jarret // *Diabetologia*. – 1984. – Vol. 26, № 2. – P. 99–102.

Гаранин Андрей Александрович
врач-кардиолог, Клиники Самарского
государственного медицинского
университета (г. Самара,
ул. Чапаевская, 89)

E-mail: sameagle@yandex.ru

Garanin Andrey Aleksandrovich
Cardiologist, Samara State
Medical University Clinic
(Samara, 89 Chapaevskaya str.)

Рябов Алексей Евгеньевич

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кардиологическим
отделением № 2, Клиники Самарского
государственного медицинского
университета (г. Самара,
ул. Чапаевская, 89)

E-mail: Alexrjabov@mail.ru

Ryabov Aleksey Evgen'evich

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of cardiological unit № 2,
Samara State Medical University Clinic
(Samara, 89 Chapaevskaya str.)

Булгакова Светлана Викторовна

доктор медицинских наук, заместитель
главного врача по медицинской части,
Клиники Самарского государственного
медицинского университета (г. Самара,
ул. Чапаевская, 89)

E-mail: osteoporosis@pochta.ru

Bulgakova Svetlana Viktorovna

Doctor of medical sciences, deputy chief
physician for medical issues, Samara
State Medical University Clinic
(Samara, 89 Chapaevskaya str.)

УДК 616.13-072:616.379-008.64:57.037

Гаранин, А. А.

Биомеханика сердца и малого круга кровообращения у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов / А. А. Гаранин, А. Е. Рябов, С. В. Булгакова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 74–83.

ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНАЯ ЭЗОФАГОПЛАСТИКА ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОМ РАКЕ: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Аннотация. Оценены результаты 159 одномоментных эзофагопластик, выполненных по поводу рака пищевода (117) и гастроэзофагеального рака (42). Внедренные в практику методики формирования оригинального варианта анастомоза и управляемой катетеризации трахеи достоверно снижают показатели несостоятельности швов анастомоза ($p = 0,000$), послеоперационных пневмоний ($p = 0,000$), летальности ($p = 0,000$) и общего числа осложнений ($p = 0,001$). Выживаемость оперированных больных соответствует приводимым в литературе показателям.

Ключевые слова: внутривисцеральная эзофагопластика, осложнения, летальность, выживаемость.

A. G. Kavaykin, D. A. Chichevatov

INTRAPLEURAL ESOPHAGOPLASTY IN CONDITIONS OF OESOPHAGUS CANCER AND GASTROESOPHAGUS CANCER: IMMEDIATE AND REMOTE RESULTS

Abstract. The authors estimate the results of 159 single-stage esophagoplasties performed in patients with esophageal (117) and gastroesophageal junction (42) carcinomas. Application of the original technique of esophageal anastomosis and the procedure of controlled tracheal catheterization significantly decreases anastomotic leakage ($p = 0,000$), postoperative pneumonias ($p = 0,000$), quantity of postoperative complications in general ($p = 0,000$) and the level of mortality ($p = 0,001$). Survival rate after the operation corresponds to the numbers reported by other authors.

Key words: Intrapleural esophagoplasty, morbidity, mortality, survival rate.

Большим достижением в лечении рака пищевода (РП) в последние годы стало широкое внедрение методов одномоментной внутривисцеральной эзофагопластики с расширенной абдоминальной и медиастинальной лимфодиссекцией и формированием анастомоза в куполе правого гемиторакса. К сожалению, в последние 10–15 лет наблюдается тенденция к увеличению частоты гастроэзофагеального рака [1]. Общность технических и тактических подходов при опухолях нижней и средней трети пищевода и гастроэзофагеальном раке (ГЭР) позволяет применять одинаковые принципы хирургического лечения, несмотря на различие в генезе и прогнозе этих заболеваний [2]. Данный факт приводит к увеличению числа выполняемых внутривисцеральных эзофагопластик [3]. Необходимое при этом одномоментное хирургическое вмешательство в брюшной полости и средостении сопровождается высокой послеоперационной летальностью и развитием большого числа тяжелых, в ряде случаев фатальных послеоперационных осложнений [4].

Послеоперационная летальность после экстирпации пищевода составляет от 6,0 до 12,5 % [5, 6], осложнения регистрируются у 21,4–63,5 % больных [7, 8]. Наиболее опасными среди осложнений называются несостоятель-

ность пищеводно-кишечного (ПКА) или пищеводно-желудочного (ПЖА) анастомоза и послеоперационная пневмония. По сводным данным некоторых авторов, частота несостоятельности швов (НШ) ПКА и ПЖА может достигать 18,0 % [9], частота пневмоний – 28,5 % [10].

Основным показателем адекватности проводимого спешнокопирования и целевым результатом является выживаемость пациентов. По сводным данным, общая пятилетняя выживаемость при всех стадиях заболевания при раке пищевода достигает 35,0 % [11], при гастроэзофагеальном раке 11,0 % [12].

Цель исследования – оценка непосредственных и отдаленных результатов внутриплевральной эзофагопластики у больных раком пищевода и гастроэзофагеальным раком в областном онкологическом учреждении.

1. Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 159 больных раком пищевода (117) и гастроэзофагеальным раком (42), оперированных в торакальном отделении Пензенского областного онкологического диспансера в 1994–2010 гг. Мужчин было 133 (83,7 %), женщин – 26 (16,3 %). Возрастной диапазон от 33 до 77 лет, средний возраст составил $58,04 \pm 8,2$ года.

Первичный РП диагностирован у 117 (73,6 %) больных, рак желудка – у 27 (16,9 %), кардиоэзофагеальный рак – у 13 (8,2 %), рак культи желудка – у двух (1,3 %). Стадия I заболевания выявлена у 12 больных (7,5 %), стадия II – у 57 (35,9 %), стадия III – у 62 (40,0 %), стадия IV – у 28 больных (17,6 %). У 96,2 % больных диагностирован эндофитный рак, у 3,2 % – экзофитный рак, у 0,6 % – смешанная форма опухоли.

Всем больным выполнена первичная эзофагопластика с доступом к внутригрудному отделу пищевода: через правостороннюю торакотомию у 144 больных (90,6 %), по Ohsawa – Garlock у 15 больных (9,4 %).

В качестве пластического материала, используемого для замещения пищевода после его удаления, наиболее часто применялся желудок – 132 (83,0 %) пациента, из них у 12 – дистальный отдел желудка после его проксимальной резекции. Тонкокишечная пластика выполнена у 17 больных (10,7 %), толстокишечная – у 10 (6,3 %).

Для формирования анастомоза с пищеводом наиболее часто использовали методику ОНЦ РАМН (46 больных – 28,9 %) и собственную методику (95 больных – 59,7 %) (патент на изобретение № 2290103 от 27.12.2006 г.). Анастомозы, наложенные двухрядным узловым швом («бок в бок», «конец в бок», «конец в конец»), выполнены у 18 пациентов.

При локализации опухоли в желудке с переходом на пищевод выполняли стандартную лимфодиссекцию в объеме D2, согласно классификации JRSGC, дополненную удалением параэзофагеальных, парааортальных и бифуркационных лимфоузлов (40 больных – 25,1 %). При РП стандартом считали выполнение лимфодиссекции в объеме 2F (29 больных – 18,2 %), однако при локализации опухоли в нижнегрудном отделе (87 больных – 54,7 %), предполагая агрессивное влияние лимфодиссекции на послеоперационные дыхательные осложнения, не удаляли левосторонние паратрахеальные и трахеобронхиальные лимфоузлы (2S). При локализации опухоли в верхнегрудном отделе пищевода и формировании анастомоза на шее выполнялась лимфодиссекция в объеме 3F (три больных – 2,0 %).

Для профилактики бронхолегочных осложнений, обусловленных ослаблением кашлевого рефлекса и скоплением мокроты в дыхательных путях, применяли методику управляемой катетеризации и пролонгированной аспирации трахеи и бронхов под контролем фибробронхоскопии, выполняемую в первые сутки после операции.

Изучение результатов внутриплевральных эзофагопластик проведено с применением стандартных инструментальных методов обследования: эзофагоскопии, рентгеноскопии, фибробронхоскопии, спирографии, ультразвукового исследования органов брюшной и грудной полостей.

Статистический анализ предикторов развития бронхолегочных осложнений и оценки методики их профилактики проведен с помощью компьютерной программы «SPSS 13.0.» SPSS Inc и STATISTICA 6.0 StatSoft.

2. Результаты и их обсуждение

Анализ результатов хирургического лечения РП и ГЭР осуществлялся по нескольким направлениям: анализ динамики общего развития осложнений и летальности во времени, анализ наиболее часто упоминаемых в литературе фатальных осложнений (НШ анастомоза, пневмония) с точки зрения эффективности предлагаемых новых методов их профилактики (оригинального анастомоза в собственной модификации и управляемой катетеризации трахеи). С этой целью все больные были разбиты на две группы: 1-я группа – пациенты, оперированные с 1993 до 2000 г., 2-я – с 2000 по 2010 г. Критерием такого деления было то, что именно с 2000 г. стала применяться методика управляемой катетеризации трахеи и бронхов и внедрен оригинальный вариант муфтообразного анастомоза. Такое разделение на группы можно считать правомерным, поскольку при сравнении групп по полу ($p = 0,374$), возрасту ($p = 0,110$), локализации ($p = 0,197$) и стадии ($p = 0,132$) опухолей, методу эзофагопластики ($p = 0,665$) статистически значимых различий не выявлено. Оценка выживаемости оперированных больных проводилась по сравнению с литературными данными.

Всего в раннем послеоперационном периоде отмечено 144 осложнения у 72 (45,3 %) больных. Из них послеоперационная пневмония зарегистрирована у 44 (30,5 %), НШ анастомоза – у 13 больных (9,0 %). Послеоперационная летальность составила 18,9 % (30 больных).

Анализ послеоперационной летальности показал, что до 2000 г. из 51 оперированного больного умерло 19 пациентов (37,3 %). Начиная с 2000 г. выполнено 108 эзофагопластик, при этом умерло 11 больных (10,2 %). Как видно, начиная с 2000 г. летальность удалось снизить более чем в 3,5 раза, и данное различие является статистически значимым (двусторонний точный метод Fisher, $p = 0,000$).

При анализе динамики послеоперационных осложнений выявлено, что до 2000 г. произведена 51 эзофагопластика с частотой осложнений 64,7 % (33 пациента). Начиная с 2000 г. выполнено 108 операций с частотой осложнений 36,1 % (39 больных). Снижение частоты послеоперационных осложнений после 2000 г. является статистически значимым (двусторонний точный метод Fisher, $p = 0,001$).

Сравнение групп больных по частоте возникновения пневмоний показало, что из 159 операций до 2000 г. выполнена 51 эзофагопластика с частотой

той осложнения 58,8 % (30 больных). Начиная с 2000 г. выполнено 108 пластик пищевода с частотой пневмоний 13,0 % (14 пациентов). Снижение количества пневмоний после 2000 г. является статистически значимым (двусторонний точный метод Фишера, $p = 0,000$). Таким образом, превентивная управляемая катетеризация трахеи может рассматриваться фактором профилактики осложнения.

Изучение частоты НШ анастомозов показало отсутствие достоверных различий несостоятельности до и после 2000 г. ($p = 0,118$). Этот феномен объясняется тем, что вынужденное периодическое применение менее эффективных анастомозов приводило к периодическому появлению НШ, что и нарушало общую достоверную тенденцию к снижению показателя. Однако анализ результатов применения данного анастомоза показал высокую его надежность (табл. 1): случаев развития несостоятельности швов не отмечено (двусторонний точный метод Фишера, $p = 0,000$). Шанс развития фатального осложнения снизился как минимум в 2,6 раза.

Таблица 1

Частота развития несостоятельности швов*

Анастомоз		Несостоятельность швов		Всего
		Есть	Нет	
Собственный анастомоз	Количество	0	95	95
	Частота	0,0 %	100,0 %	100,0 %
Прочие анастомозы	Количество	10	44	54
	Частота	18,5 %	81,5 %	100,0 %
Всего	Количество	10	139	149
	Частота	6,7 %	93,3 %	100,0 %

Примечание. * – из анализа исключены 10 больных с анастомозом, наложенным на шее.

Таким образом, было доказано, что предложенная модификация позволяет добиться существенного снижения несостоятельности ПЖА и ПКА.

Оценка выживаемости проводилась по таблицам жизни. Медиана выживаемости при лечении РП составила 14,42 месяца, при ГЭР – 14,42 месяца. Общая выживаемость больных с учетом всех стадий опухолей представлена в табл. 2.

Таблица 2

Общая выживаемость оперированных больных

Патология	Однолетняя	Трехлетняя	Пятилетняя	Десятилетняя
Рак пищевода	56,8 ± 4,7 %	31,3 ± 4,7 %	26,9 ± 4,8 %	18,6 ± 5,0 %
Рак желудка и пищевода	54,1 ± 8,2 %	36,9 ± 8,5 %	25,0 ± 8,1 %	10,5 ± 6,0 %

Оценка выживаемости РП по стадиям при сравнении с литературными данными [13] выявила близкие по значению результаты.

Так, при IIa стадии трехлетняя выживаемость в группе больных с расширенной лимфодиссекцией составила 68 %, а после вмешательства со стан-

дартным объемом лимфодиссекции – 41 % (по данным литературы соответственно 73 и 46 %).

При IIб стадии трехлетняя выживаемость не высчитывалась из-за малого числа наблюдений (три пациента).

При III стадии трехлетняя выживаемость в группе больных с расширенной лимфодиссекцией составила 57 %, а после вмешательства со стандартным объемом лимфодиссекции – 19 % (по данным литературы соответственно 57,5 и 25,4 %).

Естественно, производить сравнение выживаемости при ГЭР с таковыми при локальном раке желудка не совсем корректно. Поэтому полученные данные анализировались в соответствии с данными по выживаемости при гастроэзофагеальном раке [12]. При этом трехлетняя выживаемость больных с учетом всех стадий опухоли составила 36,9 %, пятилетняя – 25 % (по данным литературы 27 и 11 % соответственно).

Особый интерес при ГЭР вызвало изучение влияния объема медиастинальной лимфодиссекции на выживаемость пациентов. Так, общая трехлетняя выживаемость больных с учетом всех стадий опухолей при стандартной лимфодиссекции D2 с удалением задних медиастинальных лимфоузлов составила 23 %, тогда как при лимфодиссекции 2S – 43 % (критерий Wilcoxon – Gehan $W = 3,262$; $p = 0,071$). При этом при IIIа стадии трехлетняя выживаемость достоверно различалась и составила 52 и 9 % соответственно (критерий Wilcoxon – Gehan $W = 3,898$; $p = 0,048$). Можно сделать вывод о необходимости выполнения стандартной медиастинальной лимфодиссекции при ГЭР, как и при РП.

Таким образом, анализ выживаемости больных, оперированных по поводу РП и ГЭР, позволяет сделать вывод о ее соответствии приводимым в литературе показателям.

К сожалению, резекция пищевода с лимфодиссекцией и эзофагопластикой в ряде случаев сопровождаются функциональными изменениями верхних отделов ЖКТ и органов дыхания, что неизбежно сказывалось на качестве жизни пациентов. В отдаленном послеоперационном периоде у трех больных отмечались нарушения дренажной функции бронхов (2,33 %), у трех – дискоординация глотания (2,33 %), у четырех – демпинг-синдром (3,10 %).

У шести (4,65 %) из 129 выписанных и прослеженных после операции больных в ближайшем послеоперационном периоде диагностирована пептическая язва трансплантата. Двое из них были повторно оперированы по поводу осложненных язв с хорошим послеоперационным результатом.

Выводы

1. Одномоментная эзофагопластика при раке пищевода и гастроэзофагеальном раке в 45,3 % случаев имеет различные послеоперационные осложнения и 18,9 % случаев летального исхода.

2. Разработанные методики профилактики и лечения основных послеоперационных осложнений оказались эффективными, они позволили достоверно снизить количество пневмоний с 58,8 до 13,0 % ($p = 0,000$) и практически исключить развитие несостоятельности швов анастомоза.

3. Внедрение новых технологических решений позволило достоверно снизить частоту послеоперационных осложнений с 64,7 до 36,1 % ($p = 0,001$) и понизить уровень летальности в 3,5 раза ($p = 0,000$).

4. При анализе выживаемости установлено ее соответствие приводимым в литературе данным ведущих клиник, занимающихся проблемой хирургического лечения рака пищевода и гастроэзофагеального рака.

Список литературы

1. **Чиссов, В. И.** Злокачественные новообразования в России в 2003 году / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2005. – 256 с.
2. Clinical characteristics, biologic behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus / J. M. Leers, S. R. De Meester, N. Chan [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 138. – P. 594–602.
3. **Роман, Л. Д.** Абдомино-торако-цервикальный доступ в хирургическом лечении резектабельного рака грудного отдела пищевода с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи / Л. Д. Роман // Материалы VI Всерос. съезда онкологов. – Ростов на/Д., 2005. – С. 294.
4. Хирургическое лечение рака проксимального отдела желудка: анализ клинкоморфологических особенностей и результатов лечения / М. И. Давыдов, М. Д. Тер-Ованесов, И. С. Стилиди [и др.] // Приоритетные направления противораковой борьбы в России : материалы междунар. симп. – Екатеринбург, 2000. – С. 219–220.
5. Changes and complication rate in surgery for thoracic esophageal carcinoma / T. Meyer, S. Merkel, J. Gohl [et al.] // Zentralbl. Chir. – 2003. – Vol. 128 (8). – P. 631–639.
6. Esophagectomy for squamous cell carcinoma: lessons from a decade of consecutive resections / C. Alexiou, O. Khan, P. Onyeaka [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 4. – P. 180–183.
7. Результаты пластики пищевода в нашей клинике / А. З. Вафин, А. Н. Айдемиров, Э. Х. Байчоров [и др.] // 1-я Международ. конф. по торако-абдоминальной хирургии. – М., 2008. – С. 199.
8. **Кротов, Н. Ф.** Наш опыт реконструктивно-восстановительных операций при раке пищевода / Н. Ф. Кротов, А. Э. Расулов, Р. В. Хайрутдинов, Р. Б. Алмардонов // 1-я Международ. конф. по торако-абдоминальной хирургии. – М., 2008. – С. 222–223.
9. **Истомин, Ю. В.** Первый опыт оперативного лечения рака пищевода / Ю. В. Истомин, Е. А. Киселев // Приоритетные направления противораковой борьбы в России : материалы междунар. симп. – Екатеринбург, 2000. – С. 229–230.
10. Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy / B. Z. Atkins, A. S. Shah, K. A. Hutcheson [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78. – P. 1170–1176.
11. **Давыдов, М. И.** Рак пищевода / М. И. Давыдов, И. С. Стилиди. – М. : Издат. группа РОНЦ, Практическая медицина, 2007. – 392 с.
12. **Чернявский, А. А.** Хирургия рака желудка и пищеводно-желудочного перехода / А. А. Чернявский, Н. А. Лавров. – Н. Новгород : ДЕКОМ, 2008. – 360 с.
13. **Стилиди, И. С.** Стратегия хирургии рака пищевода : дис. ... д-ра мед. наук / Стилиди И. С. – М., 2002. – 225 с.

References

1. **Chissov, V. I.** Zlokachestvennyye novobrazovaniya v Rossii v 2003 godu / V. I. Chissov, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. – M. : MNI OI im. P. A. Gertsena, 2005. – 256 s.
2. Clinical characteristics, biologic behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus /

- J. M. Leers, S. R. De Meester, N. Chan [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 138. – P. 594–602.
3. **Roman, L. D.** Abdomino-torako-tservikal'nyy dostup v khirurgicheskom lechenii rezektabel'nogo raka grudnogo otdela pishchevoda s metastaticheskimi porazheniyami limfaticheskikh uzlov shei / L. D. Roman // Materialy VI Vseros. s"yezda onkologov. – Rostov na/D., 2005. – S. 294.
4. Khirurgicheskoye lecheniye raka proksimal'nogo otdela zheludka: analiz kliniko-morfologicheskikh osobennostey i rezul'tatov lecheniya / M. I. Davydov, M. D. Ter-Ovanesov, I. S. Stilidi [i dr.] // Prioritetnyye napravleniya protivorakovoy bor'by v Rossii : materialy mezhdunar. simp. – Yekaterinburg, 2000. – S. 219–220.
5. Changes and complication rate in surgery for thoracic esophageal carcinoma / T. Meyer, S. Merkel, J. Gohl [et al.] // Zentralbl. Chir. – 2003. – Vol. 128 (8). – P. 631–639.
6. Oesophagectomy for squamous cell carcinoma: lessons from a decade of consecutive resections / C. Alexiou, O. Khan, P. Onyeaka [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 4. – P. 180–183.
7. Rezul'taty plastiki pishchevoda v nashey klinike / A. Z. Vafin, A. N. Aydemirov, E. KH. Baychorov [i dr.] // 1-ya Mezhdunarod. konf. po torako-abdominal'noy khirurgii. – M., 2008. – S. 199.
8. **Krotov, N. F.** Nash opyt rekonstruktivno-vosstanovitel'nykh operatsiy pri rake pishchevoda / N. F. Krotov, A. E. Rasulov, R. V. Khayrutdinov, R. B. Almardonov // 1-ya Mezhdunarod. konf. po torako-abdominal'noy khirurgii. – M., 2008. – S. 222–223.
9. **Istomin, YU. V.** Pervyy opyt operativnogo lecheniya raka pishchevoda / YU. V. Istomin, Ye. A. Kiselev // Prioritetnyye napravleniya protivorakovoy bor'by v Rossii : materialy mezhdunarod. simp. – Yekaterinburg, 2000. – S. 229–230.
10. Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy / B. Z. Atkins, A. S. Shah, K. A. Hutcheson [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78. – P. 1170–1176.
11. **Davydov, M. I.** Rak pishchevoda / M. I. Davydov, I. S. Stilidi. – M. : Izdat. gruppa RONTs, Prakticheskaya meditsina, 2007. – 392 s.
12. **Chernyavskiy, A. A.** Khirurgiya raka zheludka i pishchevodno-zheludochnogo pere-khoda / A. A. Chernyavskiy, N. A. Lavrov. – N. Novgorod : DEKOM, 2008. – 360 s.
13. **Stilidi, I. S.** Strategiya khirurgii raka pishchevoda : dis. ... d-ra med. nauk / Stilidi I. S. – M., 2002. – 225 s.

Кавайкин Андрей Геннадьевич

кандидат медицинских наук, доцент,
Ковылкинская центральная районная
больница (Республика Мордовия,
г. Ковылкино, ул. Гагарина, 33)

E-mail: kavaikin@mail.ru

Kavaykin Andrey Gennad'evich

Candidate of medical sciences, associate
professor, Kovylkino Regional Hospital
(Republic of Mordovia, Kovylkino, 33 Ga-
garina str.)

Чичеватов Дмитрий Андреевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии
и торакоабдоминальной хирургии,
Пензенский институт усовершенствования
врачей (г. Пенза, ул. Стасова, 8а)

E-mail: chda@pnz.ru

Chichevatov Dmitriy Andreevich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of oncology
and thoraco-abdominal surgery, Penza
Institute of Advanced Medical Studies
(Penza, 8a Stasova str.)

УДК 616-006-329-089.844:617.55

Кавайкин, А. Г.

Внутриплевральная эзофагопластика при раке пищевода и гастроэзофагеальном раке: непосредственные и отдаленные результаты /
А. Г. Кавайкин, Д. А. Чичеватов // Известия высших учебных заведений.
Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 84–91.

РОЛЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА СЕВЕРЕ

Аннотация. Изучено влияние патологической метеочувствительности на прогрессирование артериальной гипертензии (АГ) у жителей Севера. В исследование включено 196 пациентов с АГ I–II стадии (в возрасте 20–64 лет, средний возраст – $44,5 \pm 0,5$ года) – жителей Севера РФ. Проведено комплексное клинико-лабораторное, электрокардиографическое и биохимическое обследование, оценка степени выраженности клинических проявлений артериальной гипертензии и уровня патологической метеочувствительности с применением компьютерной программы «СКРИНМЕД» (свидетельство о государственной регистрации № 970035 от 29.01.1997 г.). У пациентов с высокой степенью патологической метеочувствительности выявлено повышение частоты регистрации жалоб и клинических проявлений АГ, а также электрокардиографических признаков, свидетельствующих об усугубляющейся дисфункции сердечно-сосудистой системы. Показано, что повышенная патологическая метеочувствительность организма сопряжена с изменениями липидного и углеводного обмена, значимыми в развитии АГ. Патологическую метеочувствительность организма следует рассматривать как еще один важный фактор риска прогрессирования АГ в экстремальных метеорологических условиях Севера.

Ключевые слова: метеочувствительность, артериальная гипертензия, Север.

V. I Khasnulin, E. V. Sevost'yanova

INFLUENCE OF PATHOLOGIC METEOSENSITIVITY ON DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE NORTH

Abstract. To study the effect of pathological meteosensitivity on progression of arterial hypertension (AH) in patients with AH, the inhabitants of the North. The study included 196 patients with AH I-II stage (aged 20–64 years, mean age – $43,9 \pm 0,5$ years), the inhabitants of the North of RF. A comprehensive clinical and laboratory, electrocardiographic and biochemical examination, assessment of severity of clinical manifestations of the disease and the level of pathological meteosensitivity using the computer program "SKREENMED" (state reg. N 970035 from 29.01.1997) was carried out. With the growth of pathological meteosensitivity the increased frequency of registering of complaints and clinical manifestations of AH and electrocardiographic signs suggesting worsening of the dysfunction of the cardiovascular system were revealed. It has been shown that the increased pathological meteosensitivity of an organism is associated with the changes in lipid and carbonate metabolism, important in the development of AH. Pathological meteosensitivity of an organism should be considered as another important risk factor for progression of AH in extreme meteorological and geophysical conditions of the North.

Key words: meteosensitivity, arterial hypertension, North.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее распространенных причин ранней инвалидности и смертности трудоспособного

населения, проживающего на Севере [1–6]. В высоких широтах АГ имеет важные клиничко-физиологические особенности: характеризуется более тяжелым течением, чем в средних широтах, чаще проявляется гипертоническими кризами со значительным повышением как систолического, так и диастолического давления, приводит к развитию тяжелых, нередко летальных, осложнений. Течение АГ на Севере агрессивное, сопровождается ранним поражением органов-мишеней, возникает у лиц молодого возраста [1–6]. Для АГ на Крайнем Севере характерно также манифестирующее течение. Лабильность артериального давления внезапно заканчивается развитием острого мозгового или коронарного синдрома при перепадах температуры окружающего воздуха или атмосферного давления [4].

Вместе с тем мероприятия по профилактике и лечению АГ в экстремальных климато-географических условиях Севера, составленные без учета экологических особенностей развития и течения заболевания, часто оказываются недостаточно эффективными. Наиболее перспективными подходами к решению проблемы роста заболеваемости АГ на Севере являются представления, основанные на позициях экологической патофизиологии. Согласно этим представлениям, в основе развития и прогрессирования АГ на Севере лежат нарушения процессов адаптации к факторам внешней среды, прежде всего к климато-метеорологическим и гелиогеофизическим, изменения которых в условиях высоких широт носят экстремальный характер [7–9].

Климат северных территорий отличается комплексом неблагоприятных гелиогеофизических и климато-метеорологических условий (выраженной возмущенностью геомагнитного поля, необычной фотопериодичностью, низкими температурами воздуха, резкими перепадами температур и атмосферного давления и др.). Воздействие перечисленных экологических факторов вызывает выраженное напряжение гомеостатических систем организма, в первую очередь сердечно-сосудистой системы как наиболее реактивной и определяющей адаптационные реакции целостного организма.

Приведенные данные позволили нам предположить наличие дополнительных, недостаточно изученных факторов риска прогрессирования АГ на Севере, связанных с патологической метеочувствительностью организма, или свойством организма реагировать на изменение климато-метеорологических и геофизических факторов развитием патологических, метеопатических реакций.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли патологической метеочувствительности в прогрессировании АГ на Севере.

1. Материалы и методы

В исследование было включено 196 пришлых жителей Севера РФ с АГ I–II стадии (мужчин и женщин, в возрасте от 20 до 64 лет, средний возраст – $44,5 \pm 0,5$ года). Средняя длительность АГ составляла $10,2 \pm 1,6$ года. Всем пациентам проведено комплексное клиничко-функциональное обследование с стандартным электрокардиографическим исследованием. Оценку степени выраженности артериальной гипертензии, а также уровня патологической метеочувствительности организма проводили с применением компьютерной программы «СКРИНМЕД» (номер государственной регистрации 970035 от

29.01.1997 г.). Биохимические исследования с определением липидного спектра и содержания глюкозы в сыворотке крови проводили стандартными наборами на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Показатели солнечной активности (число солнечных пятен) и геомагнитной индукции (суточный *Ap*-индекс) оценивали по данным оперативного мониторингирования космофизической среды (U.S. Dept. of Commerce, NOAA, Space Environment Center).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ STATISTICA (StatSoft, США) версии 7.0. Различия между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с применением критериев Спирмена.

2. Результаты исследования и обсуждение

Анализ показал, что среди жителей Севера с АГ было лишь 12 % лиц, не ощущающих субъективно зависимости от колебаний метеорологических и геофизических факторов, 88 % лиц имели ту или иную степень патологической метеочувствительности. Метеопатические реакции у обследованных пациентов проявлялись головными болями, головокружением, повышением артериального давления, гипертоническими кризами, шумом в голове, одышкой, дискомфортом или болями в области сердца типа кардиалгий. Указанным проявлениям предшествовали нарушения в психоэмоциональной сфере, что проявлялось повышенной раздражительностью и конфликтностью, тревогой, снижением настроения, активности, вялостью, нарушением сна.

На первом этапе исследования было проведено изучение показателей, характеризующих жалобы, клинические и электрокардиографические проявления АГ, в зависимости от степени выраженности патологической метеочувствительности. Для решения поставленной задачи все обследованные лица были разделены на три группы: с низким ($n = 48$); средним ($n = 42$) и высоким ($n = 106$) уровнем патологической метеочувствительности. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Проведенный анализ показал, что повышение уровня патологической метеочувствительности сопровождалось статистически значимым увеличением частоты жалоб и основных клинических симптомов АГ (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная частота жалоб и клинических проявлений заболевания (%) у пациентов с АГ с низкой (1-я группа), средней (2-я группа) и высокой (3-я группа) степенью выраженности патологической метеочувствительности

Исследуемый показатель	1-я группа ($n = 48$)	2-я группа ($n = 42$)	3-я группа ($n = 106$)
Боли в грудной клетке	23	52	53*
Приступы стенокардии	17	31*	48*
Кардиалгии	6	33*	33
Частые головные боли	15	43	51*
Перебои в работе сердца	15	43*	43*
Учащение сердцебиения	35	62	74*

Примечание. * – значимость различий $p < 0,05$ с 1-й группой.

Так, боли в грудной клетке отмечались у высокочувствительных пациентов более чем в два раза чаще, чем у пациентов с низкой степенью патологической метеочувствительности. Боли в грудной клетке у обследованных больных локализовались в левой половине грудной клетки, за грудиной, в прекардиальной области, носили давящий, колющий, сжимающий характер, появлялись как в покое, так и при физической нагрузке, имели различную продолжительность, возникали при перемене погоды, в периоды магнитных бурь и северных сияний, а также при психоэмоциональном напряжении.

У больных с высокой степенью метеочувствительности статистически значимо чаще, чем у лиц с низкой метеочувствительностью, отмечались жалобы на учащение сердцебиения и ощущения «перебоев» в работе сердца, а также на частые головные боли, появлявшиеся преимущественно при повышении артериального давления и носившие в основном сосудистый характер.

Полученные данные указывают на зависимость степени выраженности АГ (по количеству клинически значимых жалоб и клинических проявлений заболевания) от уровня патологической метеочувствительности организма. Корреляционный анализ подтвердил наличие значимой прямой зависимости степени выраженности артериальной гипертензии от уровня патологической метеочувствительности ($r = 0,23$, $p = 0,0001$). Проведенный корреляционный анализ выявил также статистически значимую прямую корреляционную зависимость выраженности АГ (по систолическому и диастолическому артериальному давлению) от показателей солнечной активности (числа солнечных пятен) ($r = 0,20$, $p = 0,005$ и $r = 0,24$, $p = 0,0005$ соответственно).

Особенно важным элементом взаимодействия функции сердца с планетарным электромагнитным полем в высоких широтах оказалась зависимость пульсирующего электромагнитного поля, генерируемого в момент электрической систолы, от мощных колебаний электромагнитного поля Земли в периоды геомагнитных бурь. Как показали совместные исследования с Ф. Г. Ждановой [2, 10], электрокардиограмма в периоды мощных геомагнитных возмущений на Севере характеризовалась значительным отклонением интегрального вектора QRS во фронтальной плоскости вверх и влево ($p < 0,001$). При этом колебания амплитуды величины комплекса QRS как в отведении V_2 , так и в отведении V_5 ($p < 0,05$) коррелировали с изменениями показателей K -индексов, отражающих величину возмущенности электромагнитного поля Земли. С высокими значениями напряженности геомагнитного поля в периоды магнитных бурь коррелировало повышение числа нарушений функций возбудимости, а с низкой геомагнитной активностью были сопряжены нарушения функции автоматизма. Обнаружилось также, что с увеличением амплитуды значения комплекса QRS в период геомагнитных бурь коррелировало увеличение кровенаполнения полушарий головного мозга, печени и нижних конечностей, определяемое по данным реографии во время систолы (систолический реографический индекс). Наиболее выраженные описанные выше изменения электрокардиограммы и реограммы наблюдались у вертикально стоящего человека, когда электрическое поле сердца по вектору совпадало с электромагнитным полем планеты, которое в высоких широтах направлено к поверхности Земли практически перпендикулярно. Эти данные позволили нам описать ранее неизвестный механизм, обеспечивающий эффективность кровообращения, – электромагнитный насос крови, связанный с электромаг-

нитной функцией сердечной деятельности и влиянием на нее осцилляций электромагнитного поля Земли [11]. Была выявлена зависимость возникновения гипертензивных реакций в периоды северных геомагнитных возмущений с эффективностью функционирования электромагнитного насоса крови.

Дальнейший анализ электрокардиографических показателей у обследованных лиц выявил высокую частоту нарушений функции проводимости, которая находилась в зависимости от уровня патологической метеочувствительности (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная частота изменений электрокардиограммы (%) у пациентов с АГ с низкой (1-я группа), средней (2-я группа) и высокой (3-я группа) степенью патологической метеочувствительности

Исследуемый показатель	1-я группа ($n = 48$)	2-я группа ($n = 42$)	3-я группа ($n = 106$)
Синусовая брадикардия	28	29	30
Замедление внутрипредсердной проводимости	24	31	51**
Высокоамплитудный зубец T	24	29	32
Сглаженный или отрицательный зубец T	21	32	40*
Признаки гипертрофии левого желудочка	24	35	53**

Примечание. * – значимость различий $p < 0,05$ с 1-й группой; ** – значимость различий $p < 0,01$ с 1-й группой.

В группе больных с высокой степенью метеочувствительности процент людей с замедлением внутрипредсердной проводимости был статистически значимо выше, чем в группе больных с низкой метеочувствительностью (51 против 24 %, $p < 0,01$). На морфологическом уровне замедление внутрипредсердной проводимости могло быть следствием метаболических перестроек в миокарде и развитием склеротических процессов. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [10], выявивших высокую частоту нарушений проводимости у пришлых жителей Севера. Мы предположили, что эти изменения могли быть связаны с повышенной чувствительностью организма к изменяющимся метеогеофизическим факторам Севера, в частности к изменениям геомагнитной напряженности. Для проверки этой гипотезы проведен корреляционный анализ изученных электрокардиографических показателей, характеризующих проводимость сердца, с геофизическими факторами. Выявлены статистически значимые прямые корреляционные зависимости ширины зубца P ($r = 0,29$, $p = 0,04$), длительности интервала PQ ($r = 0,32$, $p = 0,03$) и интервала QRS ($r = 0,29$, $p = 0,04$) от изменений геомагнитной напряженности (суточного Ap -индекса).

При анализе конечной части желудочкового комплекса на электрокардиограмме выявлена высокая частота изменений величины зубца T : выявлялось как снижение его амплитуды и инверсия, так и значительное увеличение его амплитуды (см. табл. 2). У пациентов с высокой степенью патологической метеочувствительности сглаженный либо отрицательный зубец T регистрировался статистически значимо чаще, чем у пациентов с низкой степенью метеочувствительности. Известно, что зубец T является отражением фазы репо-

ляризации желудочков. Выявленные изменения зубца *T* могут быть вызваны разными причинами: ухудшением коронарного кровообращения, углубляющимися расстройствами метаболических процессов в миокарде и другими причинами. В комплексе с другими признаками отрицательный зубец *T* может также указывать на систолическую перегрузку левого желудочка при его гипертрофии. По данным литературы [12], в генезе подобных электрокардиографических изменений в высоких широтах определенное значение могут иметь развивающиеся под воздействием геомагнитных флюктуаций изменения мембранного аппарата клеток, влияющие на характер ионных взаимодействий.

Дальнейший анализ электрокардиограммы выявил высокую частоту электрокардиографических признаков, указывающих на гипертрофию левого желудочка у обследованных лиц (см. табл. 2). Выявлено статистически значимое более частое развитие гипертрофии левого желудочка у больных с высокой степенью патологической метеочувствительности (53 %) в сравнении с лицами с низкой метеочувствительностью (26 %). Известно, что гипертрофия левого желудочка является признаком поражения органа-мишени и важнейшим фактором развития и прогрессирования АГ и ее осложнений. Полученные нами данные указывают на более напряженную деятельность сердца у высокометеочувствительных больных Севера. По нашему мнению, возрастание функциональной нагрузки на сердце у лиц с высокой степенью патологической метеочувствительности обусловлено более частыми и выраженными подъемами артериального давления при изменениях метеогеофизических условий в ходе развития метеопатических реакций и прогрессированием артериальной гипертензии.

В исследованиях, проведенных в высоких широтах [6, 11], показана связь развития и прогрессирования артериальной гипертензии на Севере с выраженностью экологически обусловленного «северного стресса», проявляющегося прежде всего нарушениями липидного метаболизма, появлением в крови атерогенных липидов, липидной гиперпероксидацией (окислительным стрессом). В связи с этим одной из задач нашего исследования было изучение некоторых особенностей липидного и углеводного метаболизма, значимых в развитии АГ, при прогрессировании патологической метеочувствительности организма. Для решения поставленной задачи были выделены две группы больных с АГ: с низкой и высокой степенью патологической метеочувствительности. Проведенный анализ метаболизма липидов показал статистически значимое повышение содержания общего холестерина и суммарной фракции холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности в крови у лиц с более высокими показателями патологической метеочувствительности (табл. 3).

Проведенный далее анализ показал статистически значимое повышение содержания глюкозы в крови у лиц с высокой степенью патологической метеочувствительности (табл. 3).

Корреляционный анализ выявил статистически значимые прямые корреляционные связи между выраженностью патологической метеочувствительности и содержанием в крови холестерина ($r = 0,16$, $p = 0,006$); суммарной фракции липопротеидов низкой и очень низкой плотности ($r = 0,29$, $p = 0,000001$) и глюкозы ($r = 0,19$, $p = 0,0004$) у обследованных лиц.

Сравнительные биохимические показатели в сыворотке крови пациентов с АГ с низкой (1-я группа) и высокой (2-я группа) степенью патологической метеочувствительности ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	1-я группа ($n = 80$)	2-я группа ($n = 91$)	P
Общий холестерин, ммоль/л	$5,31 \pm 0,11$	$5,69 \pm 0,10$	0,01
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$3,64 \pm 0,14$	$4,56 \pm 0,13$	0,006
Триглицериды, ммоль/л	$3,32 \pm 0,22$	$3,19 \pm 0,20$	
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,41 \pm 0,04$	$1,45 \pm 0,06$	
Глюкоза, ммоль/л	$5,01 \pm 0,11$	$5,61 \pm 0,17$	0,04

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Из литературных данных [13, 14] известно, что в случае успешной адаптации к экстремальным условиям Севера у человека происходит перестройка тканевого метаболизма с углеводного на липидный тип. При этом вклад углеводов в энергетический обмен организма становится ниже, а липидов – выше. Нами показано, что у больных с нарушенным процессом адаптации, в случае развития патологической метеочувствительности, такой полной перестройки метаболизма не происходит. В представленном исследовании показано, что прогрессирование патологической метеочувствительности при действии «северного стресса» протекает с расстройствами липидного метаболизма с повышением показателей в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности. При этом повышения содержания в крови холестерина липопротеидов высокой плотности, как происходит при успешной адаптации к экологическим факторам Севера [11], не отмечается. Известно, что гиперхолестеринемия, дислипидопропротеидемия являются важнейшими гуморальными факторами дисфункции эндотелия и прогрессирования АГ. Проведенный корреляционный анализ подтвердил значимую зависимость между выраженностью патологической метеочувствительности, прогрессированием АГ и выявленными нарушениями метаболизма липидов и углеводов.

Заключение

В настоящем исследовании показана зависимость степени выраженности артериальной гипертензии на Севере от уровня патологической чувствительности к изменяющимся климато-метеорологическим и гелиогеофизическим факторам. Полученные данные позволяют высказать мнение, что чрезмерные патологические реакции сердечно-сосудистой системы на геофизические и метеорологические изменения, проявляясь повышением артериального давления, способствуют развитию и прогрессированию патологического процесса. Вполне реальным механизмом влияния геомагнитных возмущений в высоких широтах на формирование артериальной гипертензии может становиться повышенная интенсивность работы электромагнитного насоса крови,

возникающая, скорее всего, на фоне истощения адаптивных резервных возможностей сердечно-сосудистой системы за счет частых возрастных синхронизации электрической активности сердца с меняющимся электрическим потенциалом высокой мощности пульсирующего электромагнитного поля Земли. Повышение чувствительности к изменяющимся метеогеофизическим факторам оказалось также сопряженным с нарушениями адаптивной перестройки липидного и углеводного метаболизма. Вместе с тем выявленные изменения метаболизма составляют важные звенья в механизмах развития АГ. Исходя из полученных данных, мы полагаем, что высокий уровень патологической метеочувствительности следует рассматривать как еще один важный фактор риска артериальной гипертензии в экстремальных метеогеофизических условиях Севера.

Список литературы

1. **Катюхин, В. Н.** Артериальная гипертензия на Севере / В. Н. Катюхин, Д. В. Бажухин, И. Ф. Бажухина. – Сургут : СУР-ГУ, 2000. – 132 с.
2. **Hasnulin, V. I.** Northern cardiometeopathies / V. I. Hasnulin, A. V. Hasnulina, E. V. Sevostyanova. – Novosibirsk : Creative Union «South-West», 2004. – 220 p.
3. Эпидемиология, патогенез, профилактика и лечение артериальной гипертензии у пришлого населения на Севере / Ю. А. Николаев, С. А. Дарянина, А. И. Пальцев [и др.]. – Новосибирск : СО РАМН, 2005. – 200 с.
4. **Запесочная, И. Л.** Особенности течения артериальной гипертензии в северных регионах страны / И. Л. Запесочная, А. Г. Автандилов // Клиническая медицина. 2008. – Т. 86, № 5. – С. 42–44.
5. **Хамнагадаев, И. И.** Распространенность артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и их факторов риска среди сельского коренного и пришлого населения Севера и Центральной Сибири : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Хамнагадаев И. И. – Томск, 2008. – 49 с.
6. **Хаснулин, В. И.** Артериальная гипертензия на Севере / В. И. Хаснулин, П. В. Хаснулин // Проблемы здравоохранения и социального развития Арктической зоны России. – М. : Paulsen, 2011. – С. 241–253.
7. **Поликарпов, Л. С.** Метеотропные реакции сердечно-сосудистой системы и их профилактика / Л. С. Поликарпов, А. В. Лапко, И. И. Хамнагадаев. – Новосибирск : Наука, 2005. – 196 с.
8. **Näyhä, S.** Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review / S. Näyhä // Int. J. Circumpolar Health. – 2002. – Vol. 61, № 4. – P. 373–380.
9. **Gyllerup, S.** Cold climate and coronary mortality in Sweden / S. Gyllerup // Int. J. Circumpolar Health. – 2000. – Vol. 59, № 3–4. – P. 160–163.
10. **Жданова, Ф. Г.** Характеристика нарушений ритма сердца у мужского населения Заполярья : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Жданова Ф. Г. – М., 1989. – 21 с.
11. **Хаснулин, В. И.** Введение в полярную медицину / В. И. Хаснулин. – Новосибирск : СО РАМН, 1998. – 337 с.
12. **Давиденко, В. И.** Функциональный резерв сердечно-сосудистой системы при адаптации и патологии человека на Крайнем Севере и в Антарктиде : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Давиденко В. И. – Новосибирск, 1996. – 67 с.
13. **Панин, Л. Е.** Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) / Л. Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 6–11.
14. **Бойко, Е. Р.** Некоторые закономерности метаболических перестроек у человека на Крайнем Севере / Е. Р. Бойко // Физиология человека. – 1996. – № 4. – С. 122–129.

References

1. **Katyukhin, V. N.** Arterial'naya gipertenziya na Severe / V. N. Katyukhin, D. V. Bazhukhin, I. F. Bazhukhina. – Surgut : SUR-GU, 2000. – 132 s.
2. **Hasnulin, V. I.** Northern cardiometeopathies / V. I. Hasnulin, A. V. Hasnulina, E. V. Sevostyanova. – Novosibirsk : Creative Union «South-West», 2004. – 220 p.
3. Epidemiologiya, patogenez, profilaktika i lecheniye arterial'noy gipertenzii u prishlogo naseleniya na Severe / YU. A. Nikolayev, S. A. Daryanina, A. I. Pal'tsev [i dr.]. – Novosibirsk : SO RAMN, 2005. – 200 s.
4. **Zapesochnaya, I. L.** Osobennosti techeniya arterial'noy gipertonii v severnykh regionakh strany / I. L. Zapesochnaya, A. G. Avtandilov // Klinicheskaya meditsina. 2008. – T. 86, № 5. – S. 42–44.
5. **Khamnagadayev, I. I.** Rasprostranennost' arterial'noy gipertenzii, ishemi-cheskoy bolezni serdtsa i ikh faktorov riska sredi sel'skogo koren'nogo i prishlo-go naseleniya Severa i Tsentral'noy Sibiri : avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / Khamnagadayev I. I. – Tomsk, 2008. – 49 s.
6. **Khasnulin, V. I.** Arterial'naya gipertenziya na Severe / V. I. Khasnulin, P. V. Khasnulin // Problemy zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Arktiche-skoy zony Rossii. – M. : Paulsen, 2011. – S. 241–253.
7. **Polikarpov, L. S.** Meteotropnyye reaktsii serdechno-sosudistoy sistemy i ikh profilaktika / L. S. Polikarpov, A. V. Lapko, I. I. Khamnagadayev. – Novosibirsk : Nauka, 2005. – 196 s.
8. **Näyhä, S.** Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review / S. Näyhä // Int. J. Circumpolar Health. – 2002. – Vol. 61, № 4. – P. 373–380.
9. **Gyllerup, S.** Cold climate and coronary mortality in Sweden / S. Gyllerup // Int. J. Circumpolar Health. – 2000. – Vol. 59, № 3–4. – P. 160–163.
10. **Zhdanova, F. G.** Kharakteristika narusheniy ritma serdtsa u muzhskogo naseleniya Zapolyar'ya : avtoref. dis. ...kand. med. nauk / Zhdanova F. G. – M., 1989. – 21 s.
11. **Khasnulin, V. I.** Vvedeniye v polyarnuyu meditsinu / V. I. Khasnulin. – Novosibirsk : SO RAMN, 1998. – 337 s.
12. **Davidenko, V. I.** Funktsional'nyy rezerv serdechno-sosudistoy sistemy pri adaptatsii i patologii cheloveka na Kraynem Severe i v Antarktide : avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / Davidenko V. I. – Novosibirsk, 1996. – 67 s.
13. **Panin, L. Ye.** Gomeostaz i problemy pripolyarnoy meditsiny (metodologicheskiye aspekty adaptatsii) / L. Ye. Panin // Byulleten' SO RAMN. – 2010. – T. 30, № 3. – S. 6–11.
14. **Boyko, Ye. R.** Nekotoryye zakonomernosti metabolicheskikh perestroyek u cheloveka na Kraynem Severe / Ye. R. Boyko // Fiziologiya cheloveka. – 1996. – № 4. – S. 122–129.

Хаснулин Вячеслав Иванович

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель лаборатории механизмов
для адаптации, Научный центр
клинической и экспериментальной
медицины Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук
(г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2)

E-mail: hasnulin@ngs.ru

Khasnulin Vyacheslav Ivanovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of adaptation mechanisms
laboratory, Research Center of Clinical
and Experimental Medicine, Siberian
unit of the Russian Academy
of Medical Sciences (Novosibirsk, 2 Tima-
kova str.)

Севостьянова Евгения Викторовна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2)

E-mail: luck.nsk@rambler.ru

Sevost'yanova Evgeniya Viktorovna

Candidate of medical sciences, senior staff scientist, Research Center of Clinical and Experimental Medicine, Siberian unit of the Russian Academy of Medical Sciences (Novosibirsk, 2 Timakova str.)

УДК 613.1, 616.092, 616.1

Хаснулин, В. И.

Роль патологической метеочувствительности в развитии артериальной гипертензии на Севере / В. И. Хаснулин, Е. В. Севостьянова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 92–101.

ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ И БЕРЕМЕННОСТЬ: КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Аннотация. Представлены результаты обследования и лечения 154 пациенток с острым аппендицитом, из них основную группу составили 98 беременных при сроках гестации от 4 до 37 недель. Сравнительный анализ параметров эндогенной интоксикации и иммунной системы позволил диагностировать при сочетании беременности и аппендицита недостаточную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов на фоне выраженного эндотоксикоза. Нарушение баланса цитокинов, редукция функции Th1- и Th2-лимфоцитов и, как следствие, угнетение апоптоза способствуют развитию в большей степени деструктивных форм аппендицита (более 80 %), увеличивая риск осложнений гестации в послеоперационном периоде. Предложен алгоритм диагностических мероприятий у беременных с подозрением на острый аппендицит, позволяющий сократить сроки постановки диагноза и оказания лечебной помощи данной категории больных.

Ключевые слова: аппендицит, беременность, показатели эндогенной интоксикации, цитокины.

N. F. Khvorostukhina, I. E. Rogozhina, U. V. Stolyarova

ACCUTE APPENDICITIS AND PREGNANCY: CLINICAL COURSE, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Abstract. Results of inspection and treatment of 154 patients with an acute appendicitis are presented, of them the main group was made by 98 pregnant women at gestation terms from 4 to 37 weeks. We prove that the atypical clinical presentation of appendicitis in pregnancy is caused by insufficient production of pro-and anti-inflammatory cytokine expressed by endotoxemia. Imbalance of cytokines, Th1-reduction function and Th2-lymphocytes and as a consequence, inhibition of apoptosis contribute to the development of more destructive forms of appendicitis (80 %), increasing the risk of complications in the postoperative period of gestation. An algorithm for diagnostic measures in pregnant women with suspected acute appendicitis, which allows to reduce the time of diagnosis and providing medical assistance to such patients.

Key words: appendicitis, pregnancy, indicators of endointoxication, cytokines.

Введение

Аппендицит является самым распространенным острым хирургическим заболеванием органов брюшной полости у беременных. Его частота, по различным источникам, колеблется от 0,05–0,12 до 5,2 % [1, 2]. Трудности диагностики хирургической патологии при беременности способствуют росту деструктивных форм аппендицита, что увеличивает процент осложнений гестации. Перинатальные потери составляют от 2 до 17 % при неосложненном аппендиците, возрастают до 19,4–50 % при перфорации отростка, а при развитии перитонита увеличиваются до 90 % [3–5].

В последние годы большое количество работ посвящено проблемам диагностики и вариантам хирургического лечения аппендицита у беременных

[2–6]. Вместе с тем в современной литературе мы не встретили данных, свидетельствующих об изучении патофизиологических механизмов особенностей течения аппендицита в сочетании с беременностью.

Цель настоящего исследования – совершенствование врачебной тактики при аппендиците у беременных на основании комплексного изучения патогенетических особенностей клинического течения заболевания.

1. Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 98 беременных, прооперированных по поводу острого аппендицита при сроках гестации от 4 до 37 недель (основная группа). Контрольную группу ($n = 37$) составили беременные с физиологическим течением гестации, группу сравнения ($n = 56$) – небеременные женщины с острым аппендицитом.

Критериями включения в основную группу являлись: острый аппендицит в сочетании с беременностью, срок гестации от 4 до 37 недель. В группе сравнения критериями включения были: острый аппендицит у женщин репродуктивного периода, отсутствие факта беременности при поступлении и в течение не менее одного года до развития заболевания. Критериями исключения из обследования в обеих группах стали: другие заболевания, сопровождающиеся клиникой «острого живота»; пациентки мено- и постменопаузального периода; органная недостаточность; врожденные тромбофилии; наличие злокачественных или предраковых заболеваний.

Всем женщинам проводился комплекс лабораторных и инструментальных исследований, в том числе УЗИ с доплеровским исследованием кровотока в червеобразном отростке. Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате HITACHI-5500 с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5–5,0 МГц и полостных датчиков 5,0–7,5 МГц. С целью оценки неспецифической иммунологической реактивности организма проводили расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по модифицированной формуле Я. Я. Кальф-Калифа (1941). Уровень общего эндотоксина определялся в сыворотке крови пациенток методом активированных частиц (МАЧ – Endotox spp.), разработанным в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН (решение комитета по новым медицинским технологиям Министерства здравоохранения РФ от 24.03.2003 г.), с помощью стандартных наборов. Чувствительность метода – до 4 пг/мл ЛПС *E. Coli* или *Sal. typhi*. Специфичность метода составляет 98,7–99,2 %. Состояние иммунной системы оценивалось по уровню цитокинов в сыворотке крови больных. Исследование проводили методом твердофазного иммуноанализа. Для определения ИЛ-1 β , ИЛ-4, γ -ИНФ, ИЛ-6, ФНО- α использовали наборы реактивов «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск). Для определения ИЛ-2 использовали набор реактивов фирмы Biosource (USA). Для определения Fas-L использовали набор реактивов фирмы Medsystems (Австрия).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ (ППП) Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой STSC Inc., с выведением $M \pm m$, процентов, логарифмических средних ($\bar{x}$) с 95 % доверительным интервалом и достоверностью различий (P) по критерию Стьюдента, Фишера.

2. Результаты исследования

Возраст больных колебался от 18 до 30 лет и в среднем соответствовал в основной группе $25,3 \pm 4,4$ года, в группе сравнения – $23,7 \pm 4,9$ года, в контрольной группе – $24,2 \pm 5,6$ года ($P > 0,05$). Детальное изучение анамнеза и данных объективного исследования больных с острым аппендицитом позволило выявить особенности течения заболевания при беременности. Аппендицит чаще развивался в первой половине беременности: до 12 недель – 39 беременных (39,8 %), от 14 до 20 недель – 35 (35,7 %), 22–30 недель – 19 (19,4 %), свыше 30 недель – пять (5,1 %). Длительность заболевания до госпитализации в стационар у больных основной группы в большинстве наблюдений составила более 12 часов ($n = 89$; 90,8 %), в группе сравнения время с момента начала заболевания до обращения в стационар не превышало шести часов (100 %). Характерные клинические проявления аппендицита, такие как боль в правой подвздошной области, тошнота, рвота, гипертермия, положительные симптомы Щеткина – Блюмберга и Ровзинга, отмечены практически у каждой больной группы сравнения (рис. 1).



Рис. 1. Основные клинические симптомы аппендицита в группах обследуемых

При беременности наблюдалась стертость клинической картины заболевания, что создавало определенные трудности в диагностике острой хирургической патологии. Боль в животе чаще всего не носила локального характера, беременные предъявляли жалобы на боль в животе, больше справа (85,7 %), симптом Щеткина – Блюмберга выявлен лишь у 33 беременных, а симптом Ровзинга – у 17 пациенток основной группы. Среди клинических проявлений в большинстве случаев отмечены тахикардия ($n = 98$) и субфебрильная температура тела у беременных с аппендицитом ($n = 95$).

Стертость и атипичность клинической картины аппендицита при беременности диктует необходимость проведения дополнительных методов исследования с целью дифференциальной диагностики. Анализ показателей гемограммы и расчет ЛИИ показал достоверное его увеличение с $0,9 \pm \pm 0,42$ усл. ед. – при физиологическом течении беременности до $2,62 \pm$

$\pm 0,34$ усл. ед. – при развитии аппендицита (табл. 1). Вне беременности (группа сравнения) ЛИИ соответствовал $2,94 \pm 0,13$ усл. ед. и был ниже аналогичного значения основной группы ($P_{o-c} < 0,05$).

Таблица 1

Динамика показателей эндогенной интоксикации в группах обследуемых

Исследуемый показатель	Группы обследуемых женщин				
	Основная группа ($n = 98$)		Группа сравнения ($n = 56$)		Контрольная группа ($n = 37$)
	До операции	Вторые-третьи сутки после операции	До операции	Вторые-третьи сутки после операции	
	1	2	3	4	
ЛИИ (усл. ед.)	$2,62 \pm 0,34^*$	$3,05 \pm 0,61$	$2,94 \pm 0,13$	$2,07 \pm 0,15^{**}$	$0,9 \pm 0,42$
Эндотоксин сыворотки крови (пг/мл)	$28,74 \pm 3,07^*$	$22,16 \pm 4,12$	$20,23 \pm 3,68$	$10,39 \pm 2,10^{**}$	$5,50 \pm 1,0$

Примечание. * – различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны ($P < 0,01$); ** – различия показателей до и после хирургического вмешательства достоверны ($P < 0,05$).

Определение сывороточной концентрации эндотоксина выявило достоверное повышение показателя у больных с аппендицитом в сравнении с контрольной группой ($P_k < 0,01$). При этом обращали на себя внимание более высокие концентрации эндотоксина при сочетании аппендицита и беременности (рис. 2).

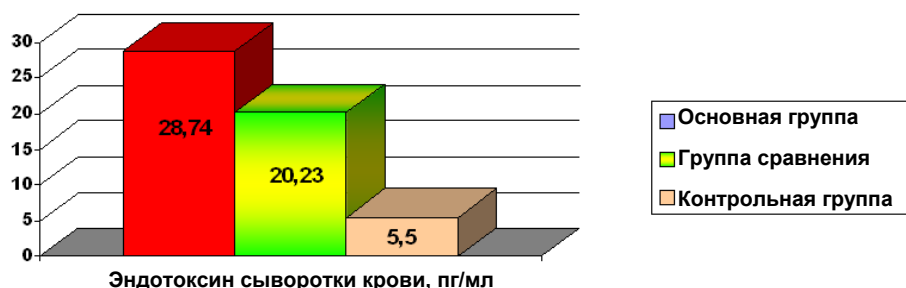


Рис. 2. Результаты исследования эндотоксина сыворотки крови в группах обследуемых

После аппендэктомии на вторые-третьи сутки отмечено снижение ЛИИ и эндотоксина, однако достоверность разницы значений констатируется только в группе сравнения (см. табл. 1).

Нами также было проведено детальное изучение иммунной системы у больных с аппендицитом, которое позволило выявить следующие особенности (табл. 2).

У беременных с острым аппендицитом отмечено возрастание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, γ -ИНФ, ИЛ-6 в 1,5–2 раза в сравнении

с данными контрольной группы ($P_k < 0,05$). Более выраженные изменения выявлены при исследовании ФНО- α , концентрация которого в основной группе увеличивалась более чем в два раза – до $6,84 \pm 0,13$ пг/мл ($P_k < 0,05$). Уровень ИЛ-4 при сочетании беременности с аппендицитом достоверно не отличался от значений при физиологическом течении беременности и соответствовал в основной группе $14,41 \pm 0,21$ пг/мл, в контрольной – $14,61 \pm 0,51$ пг/мл ($P_k > 0,05$). В то же время вне беременности уровни всех изучаемых цитокинов были достоверно выше изучаемых параметров основной группы ($P_{o-c} < 0,05$), что свидетельствовало о достаточной иммунологической реакции организма при отсутствии беременности в ответ на развитие воспалительного процесса. В динамике на вторые–третьи сутки после аппендэктомии в группе сравнения наблюдалось снижение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, γ -ИНФ, ИЛ-6, ФНО- α в 1,5 раза по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$), а содержание ИЛ-4 увеличилось на 17 % (табл. 2). Совершенно иная динамика реакции цитокинов отмечена в основной группе. На вторые–третьи сутки после операции констатирован дальнейший рост про- и противовоспалительных цитокинов, при этом достоверной разницы показателей до и после хирургического вмешательства не отмечено ($P > 0,05$). По нашему мнению, низкие значения цитокинов у беременных с аппендицитом связаны с состоянием физиологической иммуносупрессии и недостаточностью полимодальной активности моноклеарно-фагоцитирующей системы клеток. Некоторое повышение эндогенных провоспалительных цитокинов после аппендэктомии можно объяснить потенцирующим негативным влиянием операционной травмы на организм беременной женщины.

Таблица 2
Динамика показателей цитокинового профиля в группах обследуемых

Исследуемый показатель, пг/мл	Группы обследуемых женщин				
	Основная группа ($n = 98$)		Группа сравнения ($n = 56$)		Контрольная группа ($n = 37$)
	До операции	Вторые-третьи сутки после операции	До операции	Вторые-третьи сутки после операции	
	1	2	3	4	
ИЛ-1 β	$14,68 \pm 0,45^*$	$14,26 \pm 0,64$	$16,62 \pm 0,33$	$11,16 \pm 0,52^{**}$	$7,6 \pm 0,41$
ИЛ-2	$128,74 \pm 3,07^*$	$131,42 \pm 3,03$	$165,74 \pm 3,35$	$122,61 \pm 2,43^{**}$	$85,83 \pm 0,27$
ИЛ-4	$14,41 \pm 0,21$	$15,14 \pm 0,27$	$16,11 \pm 0,21$	$19,38 \pm 0,31^{**}$	$14,61 \pm 0,51$
ИЛ-6	$31,17 \pm 0,62^*$	$32,01 \pm 0,21$	$49,07 \pm 0,43$	$30,52 \pm 0,18^{**}$	$18,34 \pm 0,45$
ФНО- α	$6,84 \pm 0,13^*$	$6,92 \pm 0,14$	$34,23 \pm 0,21$	$23,56 \pm 0,16^{**}$	$3,12 \pm 0,22$
γ -ИНФ	$15,79 \pm 0,42^*$	$16,23 \pm 0,11$	$46,93 \pm 0,31$	$31,41 \pm 0,12^{**}$	$8,31 \pm 1,14$
Fas-L	$0,34 \pm 0,02^*$	$0,39 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,05^{**}$	$0,42 \pm 0,03$

Примечание. * – различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны ($P < 0,05$); ** – различия показателей до и после хирургического вмешательства достоверны ($P < 0,05$).

Известно, что в развитии воспалительной реакции особое место принадлежит апоптозу, или генетически детерминированной гибели клеток. Апоптоз считается жизненно важным компонентом различных процессов,

в том числе правильного функционирования иммунной системы, развития эмбриона и трофобласта, а также химико-индуцированной гибели клеток [7]. Маркером апоптоза в клеточной популяции считают Fas-L. При сочетании беременности и аппендицита выявлено снижение его концентрации с $0,42 \pm 0,03$ до $0,34 \pm 0,02$ пг/мл ($P_k < 0,05$), при этом более выраженные различия констатированы в сравнении с группой небеременных женщин ($P_c < 0,01$). При инфекционной патологии апоптоз – это протективная реакция организма, направленная на предотвращение реализации инфекции. Подавление апоптоза ведет к диссеминации возбудителя в ткани и органы, распространению и генерализации инфекции. Динамическое исследование маркера апоптоза на вторые-третьи сутки после аппендэктомии показало возрастание данного показателя в обеих группах больных, однако достоверность различий выявлена лишь в группе небеременных женщин ($P < 0,05$).

Весомое значение в диагностике острой хирургической патологии при беременности принадлежит ультразвуковому исследованию [3, 4]. Для улучшения визуализации червеобразного отростка использовалась методика дозированной компрессии линейным датчиком при трансабдоминальном исследовании в правом нижнем квадранте живота. В III триместре беременности ультразвуковое исследование проводилось в положении больной на левом боку. Характерные сонографические признаки острого аппендицита: повышение контрастности аппендикса, утолщение стенок отростка, отсутствие его перистальтической активности, усиление кровотока и снижение индекса резистентности в аппендикулярной артерии – выявлены у 68 пациенток основной группы (69,4 %). У 30 беременных визуализация червеобразного отростка была затруднена.

Самым информативным из инструментальных методов исследования в диагностике острого аппендицита остается лапароскопия [3, 5, 6]. Однако в связи с увеличением размеров матки, широкое применение лапароскопического метода у беременных ограничено сроком гестации до 20 недель. В нашем исследовании диагностическая лапароскопия выполнена у 20 больных основной группы (20,4 %) и 43 женщин группы сравнения (76,8 %).

Хирургическое лечение в обеих группах проведено в первые сутки пребывания больных в стационаре. Эндоскопическим доступом оперированы 30 беременных (30,6 %) и 31 пациентка группы сравнения (55,4 %). В остальных случаях оперативное вмешательство осуществлялось по стандартной методике. При беременности общепринятый хирургический доступ Волковича – Дьяконова модифицировали по принципу: чем больше срок гестации, тем выше разрез.

Анализ результатов морфологического исследования показал преобладание деструктивных форм аппендицита при беременности (80,6 %): у 58 беременной выявлена флегмона червеобразного отростка, у шести – флегмонозно-язвенная форма, у восьми – гангренозная и у семи – гангренозно-перфоративная форма (рис. 3). Катаральная форма аппендицита чаще диагностировалась в группе сравнения (78,6 %), а в основной группе – в 19 случаях (19,4 %).

Длительная совместная работа хирургов и акушеров-гинекологов позволила нам разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, позволяющий сократить сроки постановки правильного диагноза и оказания неотложной помощи беременным с подозрением на острый аппендицит (рис. 4).

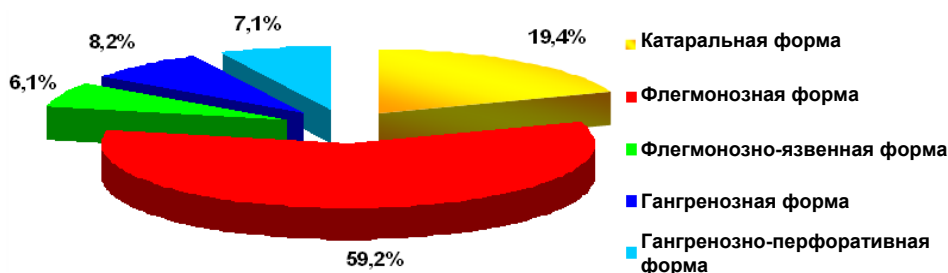


Рис. 3. Морфологические особенности аппендицита при беременности



Рис. 4. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у беременных с подозрением на острый аппендицит

В послеоперационном периоде всем больным основной группы проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности и профилактику гнойно-септических осложнений. С целью детоксикации и коррекции иммунологических нарушений у 39 беременных (первая основная подгруппа) был использован дискретный плазмаферез на третьи и пятые сутки после аппендэктомии. В остальных наблюдениях (вторая основная подгруппа) лечение ограничивалось стандартным объемом лекарственных препаратов (спазмолитических, антибактериальных и гестагенов в I триместре беременности). Динамическое наблюдение беременных осуществлялось на протяжении всего срока гестации. Анализ дальнейшего течения и исходов беременностей после аппендэктомий позволил констатировать следующие результаты (рис. 5). Дополнительное применение плазмафереза в комплексе лечебных мероприятий у беременных после аппендэктомии позволило сократить часто-

ту угрожающего прерывания беременности в четыре раза, уменьшить число перинатальных потерь и повысить процент благополучных исходов.

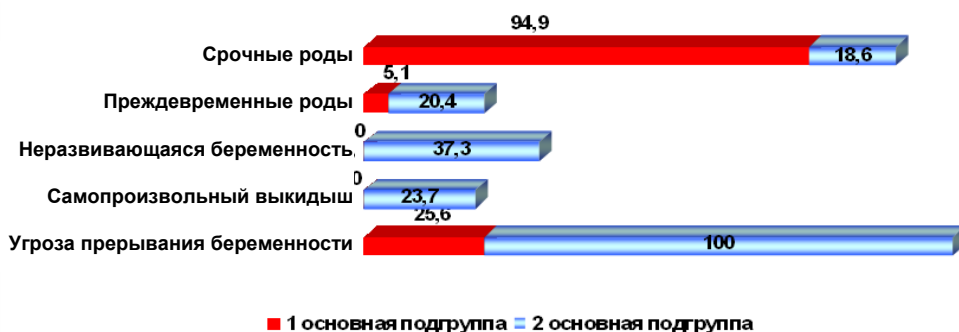


Рис. 5. Течение и исход беременности после аппендэктомии

3. Обсуждение результатов исследования

Диагностика аппендицита при беременности крайне важна и ответственна, так как от своевременности постановки диагноза и оказания лечебной помощи зависит не только здоровье женщины, но и жизнь будущего ребенка. Анализ клинического течения и диагностики аппендицита при беременности показал более высокую частоту заболевания в I и II триместрах гестации (более 75 %), что согласуется с мнением многих авторов [1, 7]. Стертость и атипичность клинических симптомов аппендицита у беременных сопровождаются повышением показателей эндогенной интоксикации на фоне недостаточной продукции про- и противовоспалительных цитокинов, а также угнетения апоптоза. В то же время при беременности в сочетании с аппендицитом уровень ФНО- α возрастал более чем в два раза, что может быть использовано в качестве дополнительного маркера при проведении дифференциальной диагностики. Сведения литературы последних лет указывают на взаимосвязь высоких концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α с инициацией самопроизвольного аборта и преждевременных родов [8]. Повышение показателей эндогенной интоксикации, а также ФНО- α связывают с нарушениями коагуляционного гомеостаза и процессами микроциркуляции в маточно-плацентарном бассейне, что приводит к гибели плодного яйца, фетоплацентарной недостаточности [8, 9]. По данным О. В. Севрука (2010), нарушение апоптоза при беременности может явиться причиной задержки развития плода и его гибели [10]. В связи с этим недостаточный иммунный ответ на развитие острого воспаления аппендикса следует расценивать как защитную реакцию организма беременной женщины.

Результаты морфологического исследования показали высокий процент деструктивных форм аппендицита при беременности (более 80 %), что объясняется многими авторами сложностями диагностики данной патологии и вариабельностью клинической картины заболевания при беременности [1, 3, 11, 12].

Существенную помощь в диагностике аппендицита при беременности оказывают дополнительные инструментальные методы исследования [2, 4–6]. Информативность комплексного ультразвукового исследования довольно высока и, по нашим данным, составляет 69,4 %. Возможности лапароскопии при беременности ограничены сроком гестации 20 недель, в связи с чем диагно-

стическая ценность этого метода у беременных с аппендицитом слегка превышает 20 %.

Детальное изучение клинико-лабораторных особенностей течения аппендицита у беременных позволило разработать алгоритм врачебной тактики при проведении дифференциальной диагностики и патогенетически обосновать применение дискретного плазмафереза в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при реабилитации беременных после аппендэктомии.

Заключение

Изучение состояния иммунной системы и показателей эндогенной интоксикации у беременных с аппендицитом позволило диагностировать недостаточную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов на фоне выраженного эндотоксикоза, что сопровождается атипичными клиническими симптомами заболевания и трудностями дифференциальной диагностики. Нарушение баланса цитокинов, редукция функции Th1- и Th2-лимфоцитов и, как следствие, угнетение апоптоза при сочетании острого аппендицита и беременности способствуют развитию в большей степени деструктивных форм (более 80 %), увеличивая риск осложнений гестации в послеоперационном периоде. В качестве дополнительных маркеров диагностики аппендицита у беременных и прогнозирования неблагоприятного течения гестационного процесса можно использовать определение ЛИИ, эндотоксина, ФНО- α и Fas-L. При развитии аппендицита у беременных отмечается повышение сывороточной концентрации ФНО- α в два раза и более, а маркер апоптоза Fas-L снижается в 1,2 раза. Полученные результаты исследования цитокинового профиля и уровня эндогенной интоксикации диктуют необходимость поиска новых безопасных методов лечения и реабилитации беременных после аппендэктомии. Дополнительное использование эфферентных методов после хирургического лечения аппендицита способствует снижению репродуктивных потерь у данного контингента больных. Однако лишь совместные усилия акушеров-гинекологов и хирургов с соблюдением алгоритма лечебно-диагностических мероприятий позволят решить вопросы своевременной и качественной профилактики акушерских осложнений в послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Сидельниковой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 943–952.
2. **Доброквашин, С. В.** Особенности диагностики острого аппендицита у беременных / С. В. Доброквашин, А. Г. Измайлов, Д. Е. Волков [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – № 8 (47). – С. 79–80.
3. **Стрижаков, А. Н.** Беременность и острый аппендицит / А. Н. Стрижаков, А. Ф. Черноусов, М. В. Рыбин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 3. – С. 4–16.
4. **Шаймарданов, Р. Ш.** Инструментальные методы исследования в диагностике острого аппендицита у беременных / Р. Ш. Шаймарданов, Р. Ф. Гумаров // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 5. – С. 622–625.
5. **Wu, J. M.** Laparoscopic appendectomy in pregnancy / J. M. Wu, K. H. Chen, H. F. Lin [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2005. – Vol. 15 (5). – P. 447–450.

6. **Eryilmaz, R.** Laparoscopic Appendectomy s an acceptable alternantive for the treatment of perforated appendicitis / R. Eryilmaz, M. Sahin, G. Bas [et al.] // Dig. Surg. – 2002. – Vol. 19 (1). – P. 40–44.
7. **Pedrosa, I.** MR imaging Evaluation of acute appendicitis in pregnancy / I. Pedrosa, D. Levine, A. D. Eyvazzadeh [et al.] // Radiology. – 2006. – Vol. 238 (3). – P. 891–899.
8. **Тапильская, Н. И.** Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции / Н. И. Тапильская // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 19–26.
9. **Путилова, Н. В.** Роль синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе тромбофилий / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова, Л. А. Пестряева // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 12. – С. 59–62.
10. **Севрук, О. В.** Апоптоз – участник патологических процессов в организме человека / О. В. Севрук // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 1. – С. 139–151.
11. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В. Н. Серов, Е. Г. Сухих, И. И. Баранов [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 293–295.
12. **Maslovitz, S.** The significance of linical sing and blood indices for the diagnosis of appendicitis uring pregnancy / S. Maslovitz, G. Gutman, J. B. Lessing [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2003. – Vol. 56 (4). – P. 188–191.

References

1. Akusherstvo: natsional'noye rukovodstvo / pod red. E. K. Aylamazyana, V. I. Kulakova, V. Ye. Radzinskogo, G. M. Sidel'nikovoy. – M. : GEOTAR-Media, 2007. – S. 943–952.
2. **Dobrokvashin, S. V.** Osobennosti diagnostiki ostrogo appenditsita u beremennykh / S. V. Dobrokvashin, A. G. Izmaylov, D. Ye. Volkov [i dr.] // Prakticheskaya meditsina. – 2010. – № 8 (47). – S. 79–80.
3. **Strizhakov, A. N.** Beremennost' i ostryy appenditsit / A. N. Strizhakov, A. F. Chernousov, M. V. Rybin [i dr.] // Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii. – 2010. – № 3. – S. 4–16.
4. **Shaymardanov, R. SH.** Instrumental'nyye metody issledovaniya v diagnostike ostrogo appenditsita u beremennykh / R. SH. Shaymardanov, R. F. Gumarov // Ka-zanskiy meditsinskiy zhurnal. – 2010. – Т. 91, № 5. – S. 622–625.
5. **Wu, J. M.** Laparoscopic appendectomy in pregnancy / J. M. Wu, K. H. Chen, H. F. Lin [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2005. – Vol. 15 (5). – P. 447–450.
6. **Yeryilmaz, R.** Laparoscopic Appendectomy s an acceptable alternantive for the treatment of perforated appendicitis / R. Yeryilmaz, M. Sahin, G. Bas [et al.] // Dig. Surg. – 2002. – Vol. 19 (1). – P. 40–44.
7. **Pedrosa, I.** MR imaging Evaluation of acute appendicitis in pregnancy / I. Pedrosa, D. Levine, A. D. Eyvazzadeh [et al.] // Radiology. – 2006. – Vol. 238 (3). – P. 891–899.
8. **Tapil'skaya, N. I.** Rol' immunnay sistemy v patogeneze nevynashivaniya beremennosti. Predposylki dlya farmakologicheskoy korrektsii / N. I. Tapil'skaya // Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. – 2002. – Т. 1, № 2. – S. 19–26.
9. **Putilova, N. V.** Rol' sindroma endogennoy intoksikatsii v patogeneze trombofiliy / N. V. Putilova, N. V. Bashmakova, L. A. Pestryayeva // Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. – 2008. – № 12. – S. 59–62.
10. **Sevruk, O. V.** Apoptoz – uchastnik patologicheskikh protsessov v organizme cheloveka / O. V. Sevruk // Reproductivnoye zdorov'ye v Belarusi. – 2010. – № 1. – S. 139–151.

11. Neotlozhnyye sostoyaniya v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachey / V. N. Serov, Ye. G. Sukhikh, I. I. Baranov [i dr.]. – M. : GEOTAR-Media, 2011. – S. 293–295.
12. **Maslovitz, S.** The significance of linical sing and blood indices for the diagnosis of appendicitis uring pregnancy / S. Maslovitz, G. Gutman, J. B. Lessing [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2003. – Vol. 56 (4). – R. 188–191.
-

Хворостухина Наталья Федоровна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра акушерства и гинекологии,
Саратовский государственный
медицинский университет
им. В. И. Разумовского (г. Саратов,
ул. Казачья Большая, 112)

E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Khvorostukhina Nataliya Fedorovna

Candidate of medical science, associate
professor, sub-department of obstetrics
and gynecology, Saratov State Medical
University named after V. I. Razumovsky
(Saratov, 112 Kazachya Bolshaya str.)

Рогожина Ирина Евгеньевна

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии, Саратовский
государственный медицинский
университет им. В. И. Разумовского
(г. Саратов, ул. Казачья Большая, 112)

E-mail: kafed-ra@yandex.ru

Rogozhina Irina Evgen'evna

Candidate of medical science, associate
professor, head of sub-department
of obstetrics and gynecology, Saratov
State Medical University
named after V. I. Razumovsky
(Saratov, 112 Kazachya Bolshaya str.)

Столярова Ульяна Владимировна

кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра акушерства и гинекологии,
Саратовский государственный
медицинский университет
им. В. И. Разумовского (г. Саратов,
ул. Казачья Большая, 112)

E-mail: stolyarova.ulyana@yandex.ru

Stolyarova Ul'yana Vladimirovna

Candidate of medical science, assistant,
sub-department of obstetrics
and gynecology, Saratov State Medical
University named after V. I. Razumovsky
(Saratov, 112 Kazachya Bolshaya str.)

УДК 616.346.2-002.1-055.26-07-08(045)

Хворостухина, Н. Ф.

Острый аппендицит и беременность: клиническое течение, диагностика и лечение / Н. Ф. Хворостухина, И. Е. Рогожина, У. В. Столярова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 102–112.

А. В. Чолахян

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ

Аннотация. В обзоре представлены литературные сведения об этиологии, распространенности и социальной значимости хронического остеомиелита. Наиболее полно отражены современные возможности диагностики, медикаментозного и хирургического лечения больных хроническим посттравматическим остеомиелитом. Подчеркивается важность определения маркеров системного воспалительного ответа в практике хирургов с учетом их высоких прогностических характеристик для возможного восстановительного лечения.

Ключевые слова: остеомиелит, растворимые межклеточные молекулы адгезии, синдром системного воспалительного ответа, костно-пластические операции.

A. V. Cholakhyan

MODERN VIEWS ON CHRONIC POSTTRAUMATIC OSTEOMYELITIS

Abstract. In a review are introduced published results about origin, wide-spread position and social value of the chronic osteomyelitis. Modern possibilities of diagnostics, medical and surgical treatment of chronic posttraumatic osteomyelitis are the most full-fledged there. Authors are emphasized the importance of finding markers of the system inflammatory response in practice of surgeon, taking into consideration great forecasting features for possible reconstruction treatment.

Key words: osteomyelitis, soluble cell adhesion molecules, systemic inflammatory response syndrome, bone-plastic operations.

1. Актуальность проблемы

В структуре общей хирургической патологии гнойно-воспалительные заболевания достигают 30 % [1]. При этом более 20 % всех гнойных заболеваний составляют тяжелые гнойно-септические поражения конечностей, из которых 44 % представлены остеомиелитом [2].

В настоящее время около 7 % «чистых» операций на костях осложняется развитием послеоперационного остеомиелита [14]. Хронический остеомиелит развивается после лечения открытых переломов костей, сопровождающихся обширным разрушением мягких тканей пораженного сегмента в 21–46,2 % случаев, после открытой репозиции закрытых переломов – в 7,6–13,2 % [3]. По данным В. К. Гостищева и соавт. (1996), частота рецидивов хронического остеомиелита составляет от 6 до 68,3 % [2, 4].

Одним из главных факторов, ухудшающих результаты лечения антибиотиками и требующих изменения тактики антибиотикотерапии, является лекарственная резистентность возбудителей. Отмечена устойчивость стафилококков к наиболее широко применяемым антибиотикам: пенициллину (в 95,6 %), стрептомицину (в 80,5 %), неомицину (в 88 %), мономицину (в 69 %), тетрациклину (в 84 %), эритромицину (в 79 %) [2, 5]. Что касается грамотрицательной микрофлоры в целом, то она часто является устойчивой не менее чем к восьми-десяти различным антимикробным препаратам [6].

2. Этиопатогенез

В настоящее время в патогенезе хронической инфекции, в том числе остеомиелита, большое значение уделяется роли бактериальных биопленок как одной из форм существования колоний микроорганизмов [7]. Бактерии биопленки оказываются нечувствительными к действию антибактериальных препаратов. Это связано с ограничением диффузии антибиотиков и питательных веществ в глубокие отделы биопленки, а также с фенотипическими особенностями бактерий [8, 9].

У больных хроническим посттравматическим остеомиелитом отмечается морфологическая деформация артерий и обеднение сосудистого русла. Ультразвуковыми и радионуклидными методами подтверждено выраженное снижение интенсивности кровоснабжения пораженного сегмента, повышение тонуса артерий [10]. Постепенно развиваются такие функциональные и органические изменения венозной и лимфатической сети, как стеноз, окклюзия сосудов и недостаточность клапанного аппарата. Это способствует снижению репаративных процессов в области перелома, удлинению сроков консолидации отломков и создает благоприятные условия для дальнейшего развития остеомиелита [11]. Развивающаяся при этом хроническая гипоксия тканей может служить непосредственной причиной системной воспалительной реакции как следствия иммунной супрессии и способствовать, таким образом, вторичному инфицированию [12].

Поврежденные ткани вызывают иммунологическую перестройку всего организма, приводящую к развитию синдрома системного воспалительного ответа [6, 13–16].

Основным звеном развития полиорганной недостаточности при синдроме системного воспалительного ответа является повреждение сосудистого эндотелия. Активация экспрессии лейкоцитарных и эндотелиальных молекул адгезии способствует миграции клеток крови через сосудистую стенку, что также вносит вклад в прогрессирование тканевых повреждений [17].

Ключевая роль в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа отводится генерализованной неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов (TNF- β , IL-1 β). Помимо выброса провоспалительных цитокинов, при системной реакции на воспаление наблюдается увеличение продукции противовоспалительных медиаторов, включающих противовоспалительные цитокины, антагонисты рецепторов и растворимые (плазменные) рецепторы цитокинов [18–20].

Так, А. Д. Макацария и соавт. [21] отметили, что при воспалении происходит усиление спонтанной адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграции через эндотелиальный барьер под влиянием провоспалительных медиаторов, регулирующих экспрессию клеточных молекул адгезии [22].

Клеточные молекулы адгезии экспрессируются на эндотелии и являются лигандами лейкоцитарных интегринов. К ним относятся межклеточные молекулы адгезии (ICAM-1 и ICAM-2), тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии (PECAM-1), сосудистая молекула адгезии (VCAM-1), а также молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса.

В работе L. M. Biasucci [23] показано, что С-реактивный белок совместно с другими медиаторами регулирует воспалительный ответ организма,

участвует в активации комплемента и моноцитов, стимулировании экспрессии цитокинов и молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, E-Селектина) на поверхности эндотелия, связывании бактериального эндотоксина.

Острая фаза воспалительного ответа включает в себя повышение температуры, лейкоцитоз, выброс АКТГ и гидрокортизона, синтез белков острой фазы в гепатоцитах. За регуляцию этих процессов ответственны цитокины IL-1, IL-6 и TNF- α . В результате их взаимодействия с рецепторами гепатоцитов происходит увеличение выработки белков острой фазы (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, фибриногена, компонентов комплемента).

При воспалительных заболеваниях в результате усиленного синтеза сывороточного амилоида А гепатоцитами его содержание в крови превышает норму в два-три раза. При завершении воспалительного процесса избыточные количества белка разрушаются макрофагами [24, 25].

Важную роль в межклеточном взаимодействии играют специальные молекулы – интегрины. Содержание sICAM-1 в крови определяется выраженностью лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия и, таким образом, отражает эффективность воспалительной реакции. В свою очередь, цитокины ФНО- α и IL-6, а также С-реактивный белок индуцируют экспрессию sICAM-1 на мембране эндотелиальных клеток [5, 26–28].

3. Особенности клинической картины

Клиническое течение остеомиелита представляет собой сочетание основных синдромов нарушения органного кровотока, реперфузионного повреждения тканей и кислородной задолженности. Гнойный процесс при посттравматическом остеомиелите во многом обусловлен нарушениями макро- и микроциркуляции в очаге поражения костной ткани с развитием некроза окружающих мягких тканей. Развивается порочный круг: гнойно-некротический процесс ухудшает регионарное кровообращение и микроциркуляцию в тканях, нарушения кровообращения еще более усиливают тяжесть поражения кости [10, 29].

Клинические проявления хронического остеомиелита зависят от объема деструкции кости и периода болезни (фазы ремиссии или обострения). Переход воспаления на костную ткань сопровождается нарастанием гектической лихорадки, слабостью, лейкоцитозом с нейтрофильным сдвигом влево, анемией, повышением скорости оседания эритроцитов, интоксикацией. При переходе острого остеомиелита в хронический состояние больного улучшается: уменьшается боль в конечности, стихают признаки интоксикации. В области очага воспаления формируются одиночные или множественные свищи с гнойным отделяемым. В фазе ремиссии отмечается исчезновение боли в пораженной конечности, нормализация температуры тела, заканчивается процесс секвестрации и образования секвестральной капсулы [2].

Успех лечения хронического остеомиелита связан с радикальностью в отношении гнойно-некротического процесса, правильностью выбора оперативной техники и метода оперативного вмешательства. В связи с этим главной диагностической задачей является получение наиболее полной и объективной картины деструктивных изменений в кости и окружающих тканях. В настоящее время эта задача может быть решена только использованием лучевых методов исследования. Рентгеновский метод является скрининговым

среди всех методов лучевой диагностики при травмах и заболеваниях костей. К характерным рентгенологическим признакам хронического остеомиелита авторы относят утолщение пораженной кости с образованием полостей, в которых возможно обнаружение секвестров. В некоторых случаях имеется чередование участков остеосклероза с зонами разрежения [30–31].

4. Диагностика

Большую диагностическую роль играет компьютерная томография. С ее помощью можно выявить у больных скрытые воспалительные очаги деструкции и секвестры. Компьютерная томография и ядерно-магнитно-резонансная томография позволяют найти их на любой глубине. Особое диагностическое значение приобретает томографическое исследование при локализации гнойного очага в зоне бывшего перелома и подозрении на ложный сустав. Ценность ее заключается в выявлении глубоко расположенных секвестров, окруженных склерозированной костью и невидимых на обычных рентгенограммах. Метод практически безопасен для больного и высоко информативен [2].

Важнейшее место в диагностике свищевых форм остеомиелита занимает фистулография [14]. Она позволяет получить пространственное представление о расположении и объеме остеомиелитических полостей, свищевых ходов и гнойных затеков, их соотношении и связи с анатомическими образованиями и помогает выбрать рациональное оперативное вмешательство.

В последнее время широкое применение для раннего выявления хронического остеомиелита, локализации и распространенности патологических очагов получили радионуклидные методы исследования. Они основаны на способности фосфатных соединений, меченных радионуклидами (^{99m}Tc), включаться в минеральный обмен и накапливаться преимущественно в пораженных структурах костной ткани [15, 32].

По мнению К. Е. Driscoll [33], одним из важнейших моментов в диагностике хронического посттравматического остеомиелита является определение изменений кровообращения в кости и пораженном сегменте всей конечности, так как от условий кровоснабжения зависят показания к операции, выбор ее метода, длительность послеоперационного восстановления, полноценность репаративной регенерации костной ткани.

На основе результатов реовазографии выявлена существенная роль рубцовых изменений мягких тканей в снижении объемного кровотока в пораженном сегменте нижней конечности, отмечающемся у 54,8 % больных [3, 10, 34].

5. Лечение

Многие авторы, освещая проблему хронического остеомиелита, отмечают сложность и длительность его лечения, а также необходимость комплексного подхода к осуществлению мер санации патологического очага и повышения резистентности организма за счет направленной антибактериальной терапии и осуществления проточно-отточного дренирования в послеоперационном периоде [2, 14].

Успех лечения хронического остеомиелита во многом зависит от предоперационной подготовки больного – местной и общей. Необходимость

местной предоперационной подготовки диктуется еще и тем, что длительное течение гнойного процесса в 5–7,1 % случаев сопровождается рожей и паратравматической экземой, связанной с сенсibilизацией кожи вследствие стрептококковой и стафилококковой инфекции, нарушением трофики тканей и изменением кожной рецепции.

Общее предоперационное воздействие на организм включает в себя дезинтоксикацию, в том числе плазмаферез и гемосорбцию, антимикробную терапию с учетом высеваемости микроорганизмов и чувствительности флоры к антибиотикам, воздействие на очаг в виде ирригации антисептиков и антибиотиков в полости, свищи и флегмоны, иммунокорригирующую терапию. И только на фоне улучшения общего состояния больного и значительного угнетения признаков воспаления показано хирургическое вмешательство.

По данным В. Parsons et al. [35], выбор тактики хирургического лечения зависит от обширности патологического процесса. С этой целью используют классификацию остеомиелита по локализации очага воспаления в кости. Выделяют «эндостальный» (небольшой внутрикостный очаг без поражения мягких тканей), «поверхностный» (обнажение кости с ее поверхностным поражением по типу остита), «локализованный» (наличие костной полости или поражение стенки на всю толщину) и «распространенный» типы остеомиелита (циркулярный дефект). При первом типе выполняется лишь хирургическая обработка очага остеомиелита, при остальных – она дополняется замещением мягкотканого и костного дефектов.

Наиболее распространенным методом лечения остеомиелита остается радикальная хирургическая обработка гнойного очага, которая предполагает широкий доступ к очагу, трепанацию кости на всем протяжении очага, некрэктомию с обработкой внутренней стенки полости и последующим ее замещением [36, 37].

К настоящему времени выделяют несколько типов оперативных вмешательств при хроническом остеомиелите: секвестрнекрэктомию, поднадкостничную циркулярную резекцию, продольную краевую резекцию, ампутацию сегмента.

С целью ликвидации остеомиелитического очага рекомендуют также поперечную поднадкостничную резекцию кости с применением компрессионно-дистракционных аппаратов, которые позволяют заместить возникший после резекции дефект и восстановить опороспособность и длину конечности. Определенные надежды возлагают на лазерную остеоперфорацию кости, которая способствует быстрому купированию воспалительного процесса в кости и в дальнейшем стимулирует процессы репарации и остеогенеза [13, 34].

Большое значение в повышении эффективности лечения придают интраоперационному промыванию раны растворами антисептиков и проточно-промывному дренированию, способствующим удалению продуктов распада и токсинов бактерий [2].

Хирургическая обработка должна предусматривать не только возможность радикального иссечения пораженных тканей, но и включать в себя элементы реконструктивных и пластических операций [2].

Патологическая костная гнойная полость является самостоятельным источником свищей при хроническом остеомиелите в 40–50 % случаев.

В настоящее время все применяемые для пломбировки материалы можно разделить на три вида: рассчитанные на отторжение или их удаление в дальнейшем, рассчитанные на резорбцию и рассчитанные на «приживание» в тканях тела, подвергаясь инкапсуляции. В двух первых случаях на месте пломбы должна развиваться костная или рубцовая ткань [38].

В настоящее время используются различные виды пластики остаточных костных полостей: гемопломбой, жировой тканью или кожей, консервированным аллогенным хрящом, свежей аутокостью, мышечным лоскутом [2, 38].

Ключевым моментом в хирургическом лечении остеомиелита является удаление всех нежизнеспособных и инфицированных участков кости в пределах здоровых тканей, в том числе и содержащих резервы нагноения, причем наибольшее внимание уделяется адекватной антибактериальной терапии гнойного очага [4, 9, 35, 39, 40]. Антибиотики распределяются главным образом в крови, мышцах, жировой клетчатке, паренхиматозных органах и меньше всего – в костно-суставной системе. В случае же сформировавшегося остеонекроза антибиотики вообще не способны проникать в очаг поражения кости. С учетом этого факта, отметим, что перспективным остается внутрикостный путь введения.

Заключение

Основой врачебной тактики при лечении остеомиелита является проведение целенаправленной антибактериальной терапии, тщательная хирургическая обработка, адекватное дренирование послеоперационной раны, выбор метода полноценного заполнения костных полостей, образующихся после секвестрнекрэктомии [39].

Таким образом, анализируя литературу, можно сделать вывод, что на фоне многообразия технологий ликвидации костных кортикальных дефектов до сих пор не выработаны конкретные показания к их использованию, а разработка методов замещения остаточных костных полостей является предметом дальнейших исследований. Остается актуальным вопрос выбора способа пластического замещения костного дефекта, который позволил бы расширить возможности костной пластики.

Использование современных материалов стимулирует продолжение научного поиска в решении одной из важнейших проблем гнойной хирургии – разработки эффективных методов лечения хронического посттравматического остеомиелита.

Список литературы

1. **Амирасланов, Ю. А.** Современные принципы хирургического лечения хронического остеомиелита / Ю. А. Амирасланов // Инфекции в хирургии. – 2004. – № 2. – С. 8–13.
2. **Никитин, Г. Д.** Хирургическое лечение остеомиелита / Г. Д. Никитин, А. В. Рак [и др.]. – СПб. : Русская графика, 2000. – 288 с.
3. **Khatod, M.** Outcomes in open tibia fractures: relationship between delay in treatment and infection / M. Khatod, M. J. Botte, D. B. Hoyt [et al.] // J. Trauma. – 2003. – Vol. 55 (5). – P. 949–954.
4. **Carec, P. J.** Diagnosis and Management of Osteomyelitis / P. J. Carec, L. M. Dickenson, J. I. Sack // American Family Physician. – 2001. – Vol. 63 (112). – P. 2413–2420.

5. **Телешова, Е. Б.** Применение современных биоконпозиционных материалов и антисептических препаратов в комплексном лечении хронического послеоперационного остеомиелита и параэндопротезной инфекции : дис... канд. мед. наук / Телешова Е. Б. – М., 2006. – 112 с.
6. **Ерьюхин, И. А.** Экстремальные состояния организма: элементы теории и практические проблемы / И. А. Ерьюхин, С. А. Шляпников. – СПб. : Эскулап, 1997. – 296 с.
7. **Donlan, R. M., Costerton, J. W.** Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2002. – Vol. 15 (2). – P. 167–193.
8. **Сидоренко, С. В.** Роль бактериальных биопленок в патологии человека / С. В. Сидоренко // *Инфекции в хирургии*. – 2004. – Т. 2. – С. 16–20.
9. **Roberts, M. E.** Modeling Antibiotic Tolerance in Biofilms by Accounting for Nutrient Limitation / M. E. Roberts, P. S. Stewart // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48. – P. 48–52.
10. **Слободской, А. Б.** Дополнительные возможности улучшения кровообращения при хроническом посттравматическом остеомиелите / А. Б. Слободской // *Новые технологии в медицине : сб. материалов науч.-практ. конф.* – Курган, 2000. – Ч. 2. – С. 57–58.
11. **Переслыцких, П. Ф.** Патогенез гематогенного и посттравматического остеомиелита (экспериментальные и теоретические аспекты) / П. Ф. Переслыцких. – Иркутск : РИО ВСНЦ СО РАМН, 2002. – 122 с.
12. **Гучев, И. А.** Антибактериальная терапия нетяжелых внебольничных пневмоний / И. А. Гучев // *Воен.-мед. журн.* – 2003. – № 11. – С. 19–24.
13. **Никитин, Г. Д.** Пластическая хирургия хронических и нейротрофических язв / Г. Д. Никитин, И. П. Карташев, А. В. Рак [и др.]. – СПб. : Русская графика, ООО «Сюжет», 2001. – 192 с.
14. **Рак, А. В.** Хронический остеомиелит и его лечение / А. В. Рак // *Тезисы докладов VII съезда травматологов-ортопедов России*. – Новосибирск, 2002. – Т. 1. – С. 355–356.
15. **Kaim, A. H.** Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis / A. H. Kaim, T. Gross, G. K. von Schulthess // *Eur. Radiol.* – 2002. – № 5 (12). – P. 193–202.
16. **Wagner, V. E.** Transcriptome analysis of quorum-sensing regulation and virulence factor expression in *Pseudomonas aeruginosa* / V. E. Wagner, R. G. Gillis // *Vaccine*. – 2004. – Vol. 22. – P. 15–20.
17. **Gonzales-Ordenez, A. J.** Genetic markers of inflammation and sensitivity to activated protein C / A. J. Gonzales-Ordenez // *Материалы конгресса по гемостазиологии в Любляне*. – 2004. – С. 183–184.
18. **Тотолян, А. А.** Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – СПб., 2000. – 231 с.
19. **Drull, D. J.** Human CRP Gene polymorphism Influences CRP Levels Implications for the Prediction and Pathogenesis of Coronary Heart Disease / D. J. Drull, N. Serrano, F. Zito [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – № 23. – P. 2063–2069.
20. **Verstrepen, L.** TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme / L. Verstrepen // *Cellular and molecular life sciences*. – 2008. – Vol. 65 (19). – P. 2964–78.
21. **Макацария, А. Д.** Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 448 с.
22. **Danesh, J.** C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease / J. Danesh, D. Phil, J. G. Wheeler [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2004. – № 14. – P. 1387–1397.

23. **Biasucci, L. M.** CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper / L. M. Biasucci // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 560–567.
24. **Королёва, О. С.** Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О. С. Королёва // *Фарматека*. – 2007. – № 8/9. – С. 30–36.
25. **Johnson, B. D.** Serum amyloid A as a predictor of coronary artery diseases and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / B. D. Johnson, K. E. Kip, O. C. Marroquin [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 726–732.
26. **Корженевская, К. В.** Маркеры воспаления и особенности клинического течения ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST : автореф. ... дис. канд. мед. наук / Корженевская К. В. – СПб., 2010. – 27 с.
27. **Pasceri, V.** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J. T. Willerson, E. T. Yeh // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2165–2168.
28. **Schennach, H.** Factors Influencing Serum Neopterin Concentrations in a Population of Blood Donors / H. Schennach // *Clin. Chem*. – 2002. – Vol. 48. – P. 643–645.
29. **Гельфанд, Б. Р.** Применение активированного протеина С в лечении больных с тяжелым сепсисом / Б. Р. Гельфанд // *Инфекции в хирургии*. – 2004. – № 1. – С. 20–27.
30. **Buhne, K. H.** Imaging of posttraumatic osteomyelitis / K. H. Buhne, K. Bohndorf // *Semin. Musculoskelet Radiol*. – 2004. – Vol. 8 (3). – P. 199–204.
31. **Lazzarini, L.** Osteomyelitis in long bones / L. Lazzarini, J. T. Mader, J. H. Calhoun // *J. Bone Jt. Surg*. – 2004. – Vol. 86-A (10). – P. 2305–2318.
32. **Митина, Ю. Л.** Компьютерная томография в диагностике хронического рецидивирующего остеомиелита бедренной кости : дис. ... канд. мед. наук / Митина Ю. Л. – Курган, 2006. – 187 с.
33. **Driscoll, K. E.** TNF-alpha and MIP-2: Role in a particle-induced inflammation and regulation by oxidative stress / K. E. Driscoll // *Toxicoll. Lett*. – 2000. – Vol. 112–113. – P. 177–184.
34. **Луцевич, Э. В.** Лечение больных хроническим остеомиелитом, осложненным наличием обширных мягкотканых дефектов над остеомиелитическим очагом / Э. В. Луцевич // *Способ контроля процессов остеогенеза и перестройки в очагах костеобразования : матер. к симпозиуму (Курган, 2000 г.)*. – Курган, 2000. – С. 180–181.
35. **Parsons, B.** Surgical management of chronic osteomyelitis / B. Parsons, E. Strauss // *Am. J. Surg*. – 2004. – Vol. 188 (1A Suppl). – P. 57–66.
36. **Анипченко, А. Н.** Хирургическое лечение остеомиелитических дефектов длинных костей конечностей / А. Н. Анипченко // *Хирургия*. – 2007. – № 3. – С. 35–38.
37. **Smith, I. M.** The treatment of chronic osteomyelitis: a 10 year audit / I. M. Smith // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg*. – 2006. – Vol. 59 (1). – P. 11–15.
38. **Омельяненко, Н. П.** Использование деминерализованного костного матрикса для восстановления поврежденных длинных костей со значительными дефектами / Н. П. Омельяненко // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова*. – 2001. – № 1. – С. 53–56.
39. **Блатун, Л. А.** Современные возможности антимикробной терапии раневых инфекций мягких тканей и остеомиелита / Л. А. Блатун // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2002. – № 47. – С. 31–36.

40. **Останин, А. А.** Хирургический сепсис. Сообщение 2. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином 2 / А. А. Останин // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 2. – С. 79–84.

References

1. **Amiraslanov, YU. A.** Sovremennyye printsipy khirurgicheskogo lecheniya khronicheskogo osteomiyelita / YU. A. Amiraslanov // Infektsii v khirurgii. – 2004. – № 2. – С. 8–13.
2. **Nikitin, G. D.** Khirurgicheskoye lecheniye osteomiyelita / G. D. Nikitin, A. V. Rak [i dr.]. – SPb. : Russkaya grafika, 2000. – 288 s.
3. **Khatod, M.** Outcomes in open tibia fractures: relationship between delay in treatment and infection / M. Khatod, M. J. Botte, D. B. Hoyt [et al.] // J. Trauma. – 2003. – Vol. 55 (5). – P. 949–954.
4. **Carec, P. J.** Diagnosis and Management of Osteomyelitis / P. J. Carec, L. M. Dickenson, J. I. Sack // American Family Physician. – 2001. – Vol. 63 (112). – P. 2413–2420.
5. **Teleshova, Ye. B.** Primeneniye sovremennykh biokompozitsionnykh materialov i antisepticheskikh preparatov v kompleksnom lechenii khronicheskogo posleoperatsionnogo osteomiyelita i paraendoproteznoy infektsii : dis... kand. med. nauk / Teleshova Ye. B. – M., 2006. – 112 s.
6. **Yeryukhin, I. A.** Ekstremal'nyye sostoyaniya organizma: elementy teorii i prakticheskiye problemy / I. A. Yeryukhin, S. A. Shlyapnikov. – SPb. : Eskulap, 1997. – 296 s.
7. **Donlan, R. M., Costerton, J. W.** Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms // Clinical Microbiology Reviews. – 2002. – Vol. 15 (2). – P. 167–193.
8. **Sidorenko, S. V.** Rol' bakterial'nykh bioplenok v patologii cheloveka / S. V. Sidorenko // Infektsii v khirurgii. – 2004. – Т. 2. – С. 16–20.
9. **Roberts, M. E.** Modeling Antibiotic Tolerance in Biofilms by Accounting for Nutrient Limitation / M. E. Roberts, P. S. Stewart // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48. – R. 48–52.
10. **Slobodskoy, A. B.** Dopolnitel'nyye vozmozhnosti uluchsheniya krovoobrashcheniya pri khronicheskom posttravmaticheskom osteomiyelite / A. B. Slobodskoy // Novyye tekhnologii v meditsine : sb. materialov nauch.-prakt. konf. – Kurgan, 2000. – CH. 2. – С. 57–58.
11. **Pereslytskikh, P. F.** Patogenez gematogennogo i posttravmaticheskogo osteomiyelita (eksperimental'nyye i teoreticheskiye aspekty) / P. F. Pereslytskikh. – Irkutsk : RIO VSNTS SO RAMN, 2002. – 122 s.
12. **Guchev, I. A.** Antibakterial'naya terapiya netyazhelykh vnebol'nichnykh pnevmoniy / I. A. Guchev // Voen.-med. zhurn. – 2003. – № 11. – С. 19–24.
13. **Nikitin, G. D.** Plasticheskaya khirurgiya khronicheskikh i neyrotroficheskikh yazv / G. D. Nikitin, I. P. Kartashev, A. V. Rak [i dr.]. – SPb. : Russkaya grafika, OOO «Syuzhet», 2001. – 192 s.
14. **Rak, A. V.** Khronicheskiy osteomiyelit i yego lecheniye / A. V. Rak // Tezisy dokladov VII s"yezda travmatologov-ortopedov Rossii. – Novosibirsk, 2002. – Т. 1. – С. 355–356.
15. **Kaim, A. H.** Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis / A. H. Kaim, T. Gross, G. K. von Schulthess // Eur. Radiol. – 2002. – № 5 (12). – P. 193–202.
16. **Wagner, V. E.** Transcriptome analysis of quorum-sensing regulation and virulence factor expression in *Pseudomonas aeruginosa* / V. E. Wagner, R. G. Gillis // Vaccine. – 2004. – Vol. 22. – P. 15–20.

17. **Gonzales-Ordenez, A. J.** Genetic markers of inflammation and sensitivity to activated protein C / A. J. Gonzales-Ordenez // *Materialy kongressa po gemostaziologii v Lyublyane*. – 2004. – С. 183–184.
18. **Totolyan, A. A.** Kletki immunnoy sistemy / A. A. Totolyan, I. S. Freydlin. – SPb., 2000. – 231 s.
19. **Drull, D. J.** Human CRP Gene polymorphism Influences CRP Levels Implications for the Prediction and Pathogenesis of Coronary Heart Disease / D. J. Drull, N. Serrano, F. Zito [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – № 23. – P. 2063–2069.
20. **Verstrepen, L.** TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme / L. Verstrepen // *Cellular and molecular life sciences*. – 2008. – Vol. 65 (19). – P. 2964–78.
21. **Makatsariya, A. D.** Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta v akusherstve / A. D. Makatsariya, V. O. Bitsadze, S. V. Akin'shina. – M. : Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2006. – 448 s.
22. **Danesh, J.** C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease / J. Danesh, D. Phil, J. G. Wheeler [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2004. – № 14. – P. 1387–1397.
23. **Biasucci, L. M.** CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper / L. M. Biasucci // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 560–567.
24. **Korolova, O. S.** Biomarkery v kardiologii: registratsiya vnutrisudistogo vospaleniya / O. S. Korolova // *Farmateka*. – 2007. – № 8/9. – S. 30–36.
25. **Johnson, B. D.** Serum amyloid A as a predictor of coronary artery diseases and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / B. D. Johnson, K. E. Kip, O. C. Marroquin [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 726–732.
26. **Korzhenevskaya, K. V.** Markery vospaleniya i osobennosti klinicheskogo techeniya ishemicheskoy bolezni serdtsa posle koronarnogo shuntirovaniya u patsiyentov s ostrym koronarnym sindromom bez pod'yema segmenta ST : avtoref. ... dis. kand. med. nauk / Korzhenevskaya K. V. – SPb., 2010. – 27 s.
27. **Pasceri, V.** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J. T. Willerson, E. T. Yeh // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2165–2168.
28. **Schennach, H.** Factors Influencing Serum Neopterin Concentrations in a Population of Blood Donors / H. Schennach // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48. – P. 643–645.
29. **Gel'fand, B. R.** Primeneniye aktivirovannogo proteina S v lechenii bol'nykh s tyazhelym sepsisom / B. R. Gel'fand // *Infektsii v khirurgii*. – 2004. – № 1. – S. 20–27.
30. **Buhne, K. H.** Imaging of posttraumatic osteomyelitis / K. H. Buhne, K. Bohndorf // *Semin. Musculoskelet Radiol.* – 2004. – Vol. 8 (3). – P. 199–204.
31. **Lazzarini, L.** Osteomyelitis in long bones / L. Lazzarini, J. T. Mader, J. H. Calhoun // *J. Bone Jt. Surg.* – 2004. – Vol. 86-A (10). – P. 2305–2318.
32. **Mitina, YU. L.** Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike khronicheskogo retsidiviruyushchego osteomielita bedrennoy kosti : dis. ... kand. med. nauk / Mitina YU. L. – Kurgan, 2006. – 187 s.
33. **Driscoll, K. E.** TNF-alpha and MIP-2: Role in a particle-induced inflammation and regulation by oxidative stress / K. E. Driscoll // *Toxicoll. Lett.* – 2000. – Vol. 112–113. – P. 177–184.
34. **Lutsevich, E. V.** Lecheniye bol'nykh khronicheskimi osteomielitom, oslozhnennym nalichiyem obshirnykh myagkotkanykh defektov nad osteomieliticheskim ochagom / E. V. Lutsevich // *Sposob kontrolya protsessov osteogeneza i perestroyki v*

- ochagakh kosteobrazovaniya : mater. k simpoziumu (Kurgan, 2000 g.). – Kurgan, 2000. – S. 180–181.
35. Parsons, B. Surgical management of chronic osteomyelitis / B. Parsons, E. Strauss // Am. J. Surg. – 2004. – Vol. 188 (1A Suppl). – P. 57–66.
36. **Anipchenko, A. N.** Khirurgicheskoye lecheniye osteomiyeliticheskikh defektov dlinnykh kostey konechnostey / A. N. Anipchenko // Khirurgiya. – 2007. – № 3. – С. 35–38.
37. **Smith, I. M.** The treatment of chronic osteomyelitis: a 10 year audit / I. M. Smith // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2006. – Vol. 59 (1). – P. 11–15.
38. **Omelyanenko, N. P.** Ispol'zovaniye demineralizovannogo kostnogo matriksa dlya vosstanovleniya povrezhdennykh dlinnykh kostey so znachitel'nymi defektami / N. P. Omelyanenko // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova. – 2001. – № 1. – S. 53–56.
39. **Blatun, L. A.** Sovremennyye vozmozhnosti antimikrobnoy terapii ranevykh infektsiy myagkikh tkaney i osteomiyelita / L. A. Blatun // Antibiotiki i khimioterapiya. – 2002. – № 47. – S. 31–36.
40. **Ostanin, A. A.** Khirurgicheskiy sepsis. Soobshcheniye 2. Effektivnost' immunoterapii rekombinantnym interleykinom 2 / A. A. Ostanin // Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. – 2002. – T. 161, № 2. – S. 79–84.

Чолахян Альберт Вачаганович

аспирант, Саратовский
государственный медицинский
университет им. В. И. Разумовского
(г. Саратов, ул. Казачья Большая, 112)

E-mail: albert25@yandex.ru

Cholakhyan Al'bert Vachaganovich

Postgraduate student, Saratov State Medical
University named after V. I. Razumovsky
(Saratov, 112 Kazachya Bolshaya str.)

УДК 616.71–002.2–07–089

Чолахян, А. В.

Современные представления о хроническом посттравматическом остеомиелите / А. В. Чолахян // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 113–123.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У НОСИТЕЛЕЙ HBsAg С ПОМОЩЬЮ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Аннотация. Гепатит В является одной из актуальных проблем современной инфекционной патологии. В статье представлены результаты исследования физико-химических свойств, микроскопии и биохимического состава пузырной и печеночной желчи у носителей HBsAg до и после применения разгрузочно-диетической терапии, озонотерапии, автономного электростимулятора желудочно-кишечного тракта и слизистых обочек. Оценивается эффективность изученных немедикаментозных методов лечения (НММЛ). Предложены рекомендации по назначению НММЛ на основе полученных результатов.

Ключевые слова: носители HBsAg, немедикаментозные методы лечения, пузырная и печеночная желчь.

V. A. Maksimov, V. L. Mel'nikov, L. V. Mel'nikov

CORRECTION OF LIVER EXOCRINE DYSFUNCTION IN HBsAg CARRIERS USING NON-DRUG TREATMENT

Abstract. Hepatitis B is one of the important problems of modern infectious pathology. The article introduces the results of physical and chemical properties examination, microscopy and biochemical composition analysis of the gallbladder and liver bile in HBsAg carriers, before and after application of RDT, RT, intracavitary electrical electrostimulator IT. The authors assess the effectiveness of the studied non-drug treatments (NDT). The researchers suggest recommendations for appointment of NDT, based on the results obtained.

Key words: media HBsAg, non-drug treatment, cystic and hepatic bile.

Введение

Под носительством HBsAg понимают наличие HBsAg в организме человека более шести месяцев при отсутствии клинических, морфологических и биохимических признаков гепатита [1, 2].

Многими авторами изучались клинические и функционально-морфологические изменения печени, возникающие у носителей HBsAg. Показано, что даже при так называемом «здоровом» носительстве HBsAg имеют место нарушения внешнесекреторной функции печени, вплоть до развития билиарной недостаточности (БН) [3–6]. Вместе с тем оценки влияния немедикаментозных методов лечения на внешнесекреторную функцию печени у носителей HBsAg нам не встретилось.

1. Материалы и методы

С 1984 г. по настоящее время проводится обязательное ежегодное диспансерное обследование стабильного контингента населения, проживающего в средней полосе России. Проводились исследования, предназначенные для дифференциальной диагностики хронических форм HBV-инфекции от так

называемого «здорового» носительства HBsAg. В результате этого скрининга так называемое «здоровое» HBsAg-носительство выявлено в среднем в 2,7 % случаев от всей обследованной группы.

Для исследования внешнесекреторной функции печени использовали этапное хроматическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ) с графическим отображением желчеотделения, микроскопическим исследованием дуоденального содержимого и биохимическим исследованием желчи с определением как концентрации ее компонентов в пузырной и печеночной желчи, так и их дебита. ЭХДЗ проводили по методике В. А. Максимова [7].

2. Собственные наблюдения

Физико-химические свойства, микроскопия и биохимический состав пузырной и печеночной желчи у носителей HBsAg

Микроскопия желчи широко применяется для выявления или подтверждения воспаления желчевыводящих путей.

Была обнаружена слизь у 7,6 % носителей HBsAg в порции «А»; у 3,96 % – в порции «В», у 4,9 % антигеноносителей – в порции «С».

Эпителий цилиндрический различного вида в порции «А» был выявлен у 15,3 % носителей HBsAg, в пузырной желчи – у 14,9, в печеночной желчи – у 12,7 % всех обследованных.

В различных порциях дуоденального содержимого у носителей HBsAg были обнаружены в небольшом количестве кристаллы холестерина, билирубината кальция и жирных кислот. Так, в порции «А» кристаллы холестерина содержатся у 18 % носителей, в пузырной желчи – у 26,7 % и в печеночной желчи – у 29 %. Обнаружение кристаллов холестерина в сочетании с микролитами в пузырной желчи может свидетельствовать о склонности к холелитиазу.

Слабо-мутная желчь в порции «А» была у 35 (16,1 %) носителей HBsAg, в порции «В» – у 44 (20,9 %) и в порции «С» – у 34 (15,7 %) обследованных.

Отмечалось статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение удельного веса пузырной желчи, а также сдвиг pH в кислую сторону пузырной и печеночной желчи.

При анализе данных, полученных при биохимическом исследовании пузырной желчи антигеноносителей (табл. 1), выявляется статистически достоверное уменьшение концентрации холевой кислоты ($p < 0,001$), холато-холестеринового коэффициента (ХХК) ($p < 0,05$), а также тенденция к увеличению концентрации холестерина.

Таким образом, у носителей HBsAg имеется нарушение соотношения компонентов желчи (холевой кислоты и холестерина), при усугублении которого желчь может приобретать литогенные свойства. Кроме того, данные нарушения (снижение концентрации холевой кислоты и увеличение концентрации холестерина) могут оказывать влияние на печеночно-кишечную циркуляцию и деконъюгацию желчных кислот под воздействием микрофлоры толстого кишечника.

Недостаток желчных кислот (гипохолия), например, может компенсироваться увеличением объема желчи и скорости ее выделения.

Таблица 1

Биохимический состав желчи

Компоненты желчи, ммоль/л	Контрольная группа	Носители HBsAg	Достоверность
ПУЗЫРНАЯ	n = 32	n = 210	
Холевая кислота	19,48 ± 0,13	12,56 ± 1,02	$p < 0,001$
Холестерин	8,04 ± 0,72	9,2 ± 0,4	$p > 0,05$
Холато-холестериновый коэффициент	2,9 ± 0,2	1,16 ± 0,9	$p < 0,05$
Билирубин	3,8 ± 0,38	1,15 ± 0,12	$p < 0,001$
Фосфолипиды	3,63 ± 0,41	1,2 ± 0,07	$p < 0,05$
Фосфато-холестериновый коэффициент	0,34 ± 0,06	0,12 ± 0,002	$p < 0,05$
Кальций	1,4 ± 0,05	2,3 ± 0,2	$p < 0,05$
С-реактивный белок	Отр.	Отр.	$p < 0,05$
ПЕЧЕНОЧНАЯ	n = 32	n = 217	
Холевая кислота	3,76 ± 0,31	2,32 ± 0,1	$p < 0,001$
Холестерин	2,38 ± 0,27	3,06 ± 0,15	$p < 0,05$
Холато-холестериновый коэффициент	2,0 ± 0,2	0,97 ± 0,09	$p < 0,001$
Билирубин	1,04 ± 0,07	1,11 ± 0,12	$p > 0,05$
Фосфолипиды	0,38 ± 0,03	0,3 ± 0,03	$p < 0,05$
Фосфато-холестериновый коэффициент	0,19 ± 0,05	0,1 ± 0,05	$p < 0,05$
Кальций	1,3 ± 0,08	1,42 ± 0,04	$p < 0,05$
С-реактивный белок	Отр.	Отр.	$p < 0,05$

Таким образом, при гиперсекреции (увеличенном объеме) может быть нормо- или даже гипохолія, а при гипосекреции – нормо- или гиперхолія, не исключено, конечно, и соответствие между объемом желчи и дебитом желчных кислот. С учетом этого был определен часовой дебит компонентов печеночной желчи (табл. 2).

Таблица 2

Часовой дебит компонентов печеночной желчи

Часовой дебит по компонентам, моль	Контрольная группа, n = 32	Носители HBsAg, n = 217	Достоверность
Количество желчи (мл)	78 ± 7	89,6 ± 4,9	$p > 0,05$
Холевая кислота	0,3 ± 0,04	0,25 ± 0,03	$p < 0,05$
Холестерин	0,19 ± 0,03	0,35 ± 0,06	$p > 0,05$
Холато-холестериновый коэффициент	2 ± 0,2	0,68 ± 0,007	$p < 0,001$
Билирубин	0,85 ± 0,09	0,09 ± 0,01	$p > 0,05$
Фосфолипиды	0,22 ± 0,005	0,03 ± 0,03	$p < 0,05$
Фосфато-холестериновый коэффициент	0,19 ± 0,05	0,85 ± 0,2	$p < 0,05$
Кальций	0,1 ± 0,012	0,11 ± 0,05	$p < 0,05$

Определяя тип желчеотделения (ТЖО) в пересчете на массу тела, гиперсекрецию выявили у 153 (72,8 %) носителей HBsAg, нормосекрецию –

у 35 (16,7 %), гипосекрецию – у 23 (10,9 %). Часовой дебит холевой кислоты достоверно ($p < 0,001$) снижен и равен 0,19–0,032 ммоль при норме 0,3–0,04 ммоль.

Часовой дебит холестерина в 1,4 раза превышает аналогичный показатель у лиц контрольной группы.

Таким образом, как видно из табл. 2, часовой дебит компонентов печеночной желчи хорошо характеризует холатообразующую функцию печени.

По методике В. А. Максимова [7] дебит компонентов определяется в желчи, полученной в течение часа после введения раздражителя.

Для определения суммарного дебита желчи и ее компонентов мы применили именно эту методику (табл. 3).

Таблица 3

Суммарный дебит желчи и ее компонентов, выделившихся в двенадцатиперстную кишку в течение часа после введения раздражителя

Желчь и ее компоненты, моль	Контрольная группа, $n = 32$	Носители HBsAg, $n = 217$	Достоверность
Количество желчи (мл)	104 ± 7	$103 \pm 3,2$	$p > 0,05$
Холевая кислота	$1,41 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,07$	$p < 0,01$
Холестерин	$0,64 \pm 0,87$	$0,72 \pm 0,45$	$p > 0,05$
Холато-холестериновый коэффициент	$2,53 \pm 0,17$	$1,42 \pm 0,07$	$p < 0,001$
Билирубин	$0,29 \pm 0,25$	$0,11 \pm 0,12$	$p < 0,001$
Фосфолипиды	$0,23 \pm 0,06$	$0,21 \pm 0,05$	$p > 0,05$
Фосфато-холестериновый коэффициент	$0,29 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,03$	$p > 0,05$
Кальций	$0,38 \pm 0,012$	$0,2 \pm 0,02$	$p > 0,05$

Объем полученной желчи не отличался от такового у здоровых. Отмечается достоверное снижение дебита холевой кислоты при некотором повышении дебита холестерина и, как следствие, снижение холато-холестеринового коэффициента ($p < 0,001$).

Снижение дебита холевой кислоты выявлено у 155 носителей антигена (71,4 %), у 29 носителей (13,4 %) дебит был в пределах нормы, и у 33 носителей HBsAg (15,2 %) отмечено повышение дебита холевой кислоты. У всех обследованных отмечается также повышение дебита холестерина.

Таким образом, у носителей HBsAg наблюдается нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени и билиарного тракта, что проявляется дискинезиями желчевыводящих путей, изменением физико-коллоидного и биохимического состава желчи. Вышеперечисленные сдвиги составляют одну из причин формирования хронической БН.

Физико-химические свойства, микроскопия и биохимический состав пузырной и печеночной желчи у носителей HBsAg до и после применения немедикаментозных методов лечения (НММЛ)

У всех носителей HBsAg до и после применения немедикаментозных методов лечения было проведено исследование пузырной и печеночной желчи, которое включало в себя изучение физико-химических свойств различных порций, микроскопию, исследование биохимического состава желчи с опре-

делением концентрации и дебита следующих ингредиентов: холестевой кислоты, холестерина, билирубина.

После проведения разгрузочно-диетической терапии (РДТ) в порции «А» слизь встречалась в 0,9 % случаев, цилиндрический эпителий также встречался реже: широкий – в 1,9 %, мелкий – в 0,9 %, удлинённый – в 1,9 %. Лейкоциты встречались до 10 в поле зрения лишь в 2,8 % случаев, более 10 в поле зрения вообще не встречались. Кристаллы холестерина после проведения РДТ не обнаруживались. Билирубинат Са встречался в небольших количествах в 1,9 % случаев. Также отмечалось резкое снижение случаев обнаружения микролитов до 6,5 %.

После применения озонотерапии (ОТ) слизь встречалась в 3,9 % случаев, цилиндрический эпителий также встречался реже: широкий – в 2,9 %, мелкий – в 1,9 %, удлинённый – в 1,9 % случаев. Лейкоциты встречались до 10 в поле зрения в 7,8 % случаев, более 10 в поле зрения – в 1,9 % случаев. Кристаллы холестерина после проведения ОТ обнаруживались единичные в 1,0 % случаев. Билирубинат Са встречался в небольших количествах в 8,7 % случаев. Также отмечалось резкое снижение случаев обнаружения микролитов (до 23,3 %).

После использования автономного электростимулятора желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек (АЭС ЖКТ и СО) слизь встречалась в 3,0 % случаев, цилиндрический эпителий также встречался реже: широкий – в 4,0 %, мелкий – в 2,0 %, удлинённый – в 3,0 % случаев. Лейкоциты встречались до 10 в поле зрения в 10,9 % случаев, более 10 в поле зрения – в 1,0 % случаев. Кристаллы холестерина после проведения АЭС ЖКТ и СО обнаруживались единичные (в 2,0 % случаев). Билирубинат Са встречался в небольших количествах (в 11,9 % случаев). Также отмечалось снижение случаев обнаружения микролитов до 30,7 %.

В порции «В» после РДТ слизи не встречалось, цилиндрический эпителий был представлен широким эпителием (0,9 %) и удлинённым (0,9 %). Лейкоциты встречались до 10 в поле зрения лишь в 11,2 % случаев. Кристаллы холестерина и билирубинат Са встречались в небольшом количестве в 6,5 % случаев. Микролиты после проведения РДТ встречались реже на 63 %.

После применения ОТ слизь встречалась в 1,0 % случаев, цилиндрический эпителий был представлен широким эпителием (1,9 %) и удлинённым (1,9 %). Лейкоциты встречались до 10 в поле зрения лишь в 17,5 % случаев. Кристаллы холестерина и билирубинат Са встречались в небольшом количестве – в 11,7 и 10,9 % случаев соответственно. Микролиты после проведения ОТ встречались реже на 47,2 %.

После применения АЭС ЖКТ и СО слизь встречалась в 1,0 % случаев, цилиндрический эпителий был представлен широким эпителием (3,0 %), мелким (1,0 %) и удлинённым (2,0 %). Лейкоциты встречались до 10 в поле зрения в 20,8 % случаев, а более 10 в поле зрения – в 1,0 % случаев. Кристаллы холестерина и билирубинат Са встречались в небольшом количестве в 9,9 и 14,9 % случаев соответственно. Микролиты после проведения АЭС ЖКТ и СО встречались реже на 34,1 %.

В порции «С» после применения РДТ широкий цилиндрический эпителий встречался в 2,8 % случаев, а мелкий и удлинённый цилиндрический эпителий встречался в 0,9 % случаев каждый. Лейкоциты до 10 в поле зрения

встречались в 10,3 % случаев. Слизь, кристаллы холестерина, билирубинат Са, микролиты и паразиты после проведения РДТ вообще не встречались.

После ОТ слизь встречалась в 1,9 % случаев, широкий цилиндрический эпителий – в 3,9 % случаев, а мелкий и удлинённый цилиндрический эпителий встречался в 1,0 % случаев каждый. Лейкоциты до 10 в поле зрения встречались в 10,7 % случаев. Кристаллы холестерина, билирубинат Са, микролиты и паразиты после проведения ОТ вообще не встречались.

После проведения АЭС ЖКТ и СО слизь встречалась в 3,0 % случаев, широкий цилиндрический эпителий встречался в 5,0 % случаев, а мелкий и удлинённый цилиндрический эпителий – в 1,0 % случаев каждый. Лейкоциты до 10 в поле зрения встречались в 14,9 % случаев. Кристаллы холестерина, билирубинат Са, микролиты и паразиты после проведения АЭС ЖКТ и СО не встречались.

Изучены физико-коллоидные свойства желчи до и после применения РДТ. В порции «А» после проведения РДТ во всех случаях желчь была прозрачной, ее плотность в среднем составила $1,011 \pm 0,002$, а $\text{pH } 7,4 \pm 0,11$, приближаясь к значениям нормы. В порции «В» после РДТ прозрачная желчь встречалась в 89,7 % случаев, слабо-мутная – в оставшихся 10,3 % случаев. Плотность и pH составили $1,027 \pm 0,001$ и $7,2 \pm 0,07$ соответственно. В порции «С» во всех случаях отмечалась прозрачная желчь, плотность составила $1,01 \pm 0,001$, а $\text{pH } 7,7 \pm 0,14$.

В порции «А» после проведения ОТ желчь была прозрачной в 82,5 % случаев, а слабо-мутной – в 17,5 % случаев; ее плотность в среднем составила $1,014 \pm 0,001$, а $\text{pH } 6,9 \pm 0,4$, приближаясь к значениям нормы. В порции «В» после ОТ прозрачная желчь встречалась в 80,6 % случаев, слабо-мутная – в 13,6 % и мутная – в 4,9 % случаев. Плотность и pH составили $1,022 \pm 0,001$ и $6,8 \pm 0,05$ соответственно. В порции «С» чаще встречалась прозрачная желчь (в 82,5 %), реже встречалась слабо-мутная желчь (в 17,5 %); плотность составила $1,013 \pm 0,001$, а $\text{pH } 6,9 \pm 0,12$.

В порции «А» после применения АЭС ЖКТ и СО желчь была прозрачной в 83,2 % случаев, слабо-мутной – в 16,8 %; ее плотность в среднем составила $1,014 \pm 0,001$, а $\text{pH } 7,1 \pm 0,1$, тем самым приближаясь к значениям нормы. В порции «В» после АЭС ЖКТ и СО прозрачная желчь встречалась в 72,3 % случаев, слабо-мутная – в 12,9 %, и мутная – в 14,8 % случаев. Плотность и pH составили $1,021 \pm 0,001$ и $6,9 \pm 0,06$ соответственно. В порции «С» прозрачная желчь встречалась в 84,2 %, слабо-мутная – в оставшихся 15,8 % случаев; плотность составила $1,014 \pm 1,2$, а $\text{pH } 7,1 \pm 0,11$.

При анализе данных биохимического состава желчи у носителей HBsAg до и после применения НММЛ нами получены следующие результаты (табл. 4). При исследовании порции пузырной желчи после проведения РДТ отмечается повышение уровня холевой кислоты (на 27,8 %), холато-холестеринового коэффициента (на 49,1 %), билирубина (на 61,7 %), фосфолипидов (на 34,1 %), фосфато-холестеринового коэффициента (ФХК) (на 47,8 %). Тенденцию к уменьшению имели холестерин (на 12,6 %) и кальций (на 32,6 %).

В исследуемой печеночной желчи после проведения РДТ у носителей HBsAg отмечалось повышение уровня следующих параметров: холевой кислоты – на 31,8 %, ХХК – на 31,7 %, фосфолипидов – на 18,9 %, ФХК – на

28,6 %. Оставшиеся три параметра имели тенденцию к снижению, а именно: холестерин – на 11,8 %, билирубин – на 25,2 %, кальций – на 2,8 % (табл. 4).

При исследовании порции пузырной желчи после проведения ОТ отмечается повышение уровня холевой кислоты (на 25,7 %), ХХК (на 43,1 %), билирубина (на 47,7 %), фосфолипидов (на 27,3 %), ФХК (на 40,0 %). Тенденцию к уменьшению имели холестерин (на 9,8 %) и кальций (на 24,8 %).

Таблица 4

Биохимический состав желчи
у носителей HBsAg до и после применения НММЛ

Компоненты желчи, ммоль/л	До РДТ	После РДТ	После ОТ	После АЭС ЖКТ и СО
ПУЗЫРНАЯ	n = 210	n = 107	n = 103	n = 101
Холевая кислота	12,56 ± 1,02	17,4 ± 0,77*	16,9 ± 0,43*	16,6 ± 0,3*
Холестерин	9,2 ± 0,4	8,04 ± 0,36***	8,3 ± 0,031**	8,6 ± 0,45***
Холато-холестериновый коэффициент	1,16 ± 0,9	2,28 ± 0,13**	2,04 ± 0,12**	2,0 ± 0,15*
Билирубин	1,15 ± 0,12	3,0 ± 0,2*	2,2 ± 0,2*	2,4 ± 0,14***
Фосфолипиды	1,2 ± 0,07	1,82 ± 0,055**	1,65 ± 0,03**	1,45 ± 0,05*
Фосфато-холестериновый коэффициент	0,12 ± 0,002	0,23 ± 0,03**	0,2 ± 0,02*	0,17 ± 0,06***
Кальций	2,3 ± 0,2	1,55 ± 0,05**	1,73 ± 0,03**	1,84 ± 0,07**
ПЕЧЕНОЧНАЯ	n = 217	n = 107	n = 103	n = 101
Холевая кислота	2,32 ± 0,1	3,4 ± 0,2*	3,3 ± 0,15*	3,26 ± 0,3*
Холестерин	3,06 ± 0,15	2,7 ± 0,24***	2,58 ± 0,12**	2,5 ± 0,15***
Холато-холестериновый коэффициент	0,97 ± 0,09	1,42 ± 0,1*	1,28 ± 0,1*	1,22 ± 0,15**
Билирубин	1,11 ± 0,12	0,83 ± 0,06***	1,17 ± 0,03***	1,15 ± 0,02***
Фосфолипиды	0,3 ± 0,03	0,37 ± 0,017***	0,34 ± 0,03***	0,35 ± 0,04***
Фосфато-холестериновый коэффициент	0,1 ± 0,05	0,14 ± 0,03***	0,13 ± 0,02***	0,14 ± 0,04***
Кальций	1,42 ± 0,04	1,38 ± 0,06***	1,35 ± 0,05***	1,4 ± 0,05***

Примечание. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p > 0,05$.

В исследуемой печеночной желчи после проведения ОТ имела аналогичная динамика, у носителей HBsAg отмечалось повышения уровня следующих параметров: холевой кислоты – на 29,7 %; ХХК – на 24,2 %; билирубина – на 5,1 %; фосфолипидов – на 11,8 %; ФХК – на 23,1 %. Оставшиеся два параметра имели тенденцию к снижению, а именно: холестерин – на 15,7 %, кальций – на 4,9 %.

При исследовании порции пузырной желчи после проведения АЭС ЖКТ и СО отмечается повышение уровня холевой кислоты (на 24,3 %), холато-холестеринового коэффициента (на 42,0 %), билирубина (на 52,1 %), фосфолипидов (на 17,2 %), ФХК (на 29,4 %). Тенденцию к уменьшению имели холестерин (на 6,5 %) и кальций (на 20,0 %).

В исследуемой печеночной желчи после проведения АЭС ЖКТ и СО у носителей HBsAg отмечалось повышение уровня следующих параметров: холевой кислоты – на 28,8 %; ХХК – на 20,5 %; билирубина – на 3,5 %; фосфо-

липидов – на 14,3 %; ФХК – на 28,6 %. Оставшиеся два параметра имели тенденцию к снижению, а именно: холестерин – на 18,3 %, кальций – на 1,8 %.

Для полноценного описания внешнесекреторной функции печени до и после применения НММЛ производилось определение часового дебита компонентов желчи (табл. 5).

Таблица 5

Часовой дебит компонентов печеночной желчи
у носителей HBsAg до и после применения НММЛ

Часовой дебит по компонентам, ммоль	Носители <i>n</i> = 217	После РДТ <i>n</i> = 107	После ОТ <i>n</i> = 103	После АЭС ЖКТ и СО <i>n</i> = 101
Объем печеночной желчи	89,6 ± 4,9	96,0 ± 11,4***	91,9 ± 5,8***	99,0 ± 5,0*
Холевая кислота	0,25 ± 0,03	0,36 ± 0,062***	0,36 ± 0,05**	0,36 ± 0,04**
Холестерин	0,35 ± 0,06	0,31 ± 0,061***	0,28 ± 0,052***	0,25 ± 0,04***
Холато-холестериновый коэффициент	0,68 ± 0,007	1,16 ± 0,01*	1,2 ± 0,08*	1,24 ± 0,12*
Билирубин	0,09 ± 0,01	0,081 ± 0,016***	0,083 ± 0,012***	0,088 ± 0,01** *
Фосфолипиды	0,03 ± 0,03	0,028 ± 0,004***	0,031 ± 0,03***	0,033 ± 0,002* **
Фосфато-холестериновый коэффициент	0,85 ± 0,2	0,09 ± 0,015***	0,11 ± 0,075*	1,32 ± 0,1*
Кальций	0,11 ± 0,05	0,09 ± 0,0075***	0,1 ± 0,05***	0,12 ± 0,04**

Примечание. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p > 0,05$.

При анализе данных часового дебита компонентов желчи у носителей HBsAg после проведения РДТ отмечалась нормализация показателей компонентов печеночной желчи. А именно наблюдалось повышение объема печеночной желчи на 6,7 %, холевой кислоты – 30,6 %, ХХК – на 41,4 %. Некоторые параметры, наоборот, имели тенденцию к снижению: холестерин – на 11,4 %, билирубин – 10,0 %, фосфолипиды – на 6,7 %, ФХК – на 89,4 %, кальций – на 18,2 %.

При анализе данных часового дебита компонентов желчи у носителей HBsAg после проведения ОТ отмечалась нормализация показателей компонентов печеночной желчи, а именно наблюдалось повышение объема печеночной желчи на 2,5 %, холевой кислоты – на 30,6 %; ХХК – на 43,3 %; фосфолипидов – на 3,2 %. Некоторые параметры, наоборот, имели тенденцию к снижению: холестерин – на 20,0 %, билирубин – на 7,8 %, ФХК – на 87,1 %, кальций – на 9,1 %.

При анализе данных часового дебита компонентов желчи у носителей HBsAg после проведения АЭС ЖКТ и СО отмечалась нормализация показателей компонентов печеночной желчи. А именно наблюдалось повышение объема печеночной желчи на 9,5 %, холевой кислоты – на 30,6 %, ХХК – на 45,2 %, фосфолипидов – на 9,1 %, ФХК – на 35,6 %, кальция – на 8,3 %.

Некоторые параметры, наоборот, имели тенденцию к снижению: холестерин – на 28,6 %, билирубин – на 2,2 %.

При анализе суммарного дебита желчи и ее компонентов до и после применения НММЛ нами были получены следующие результаты, представленные в табл. 6. Эти данные свидетельствуют о том, что после применения НММЛ отмечается улучшение показателей компонентов желчи.

Таблица 6

Суммарный дебит желчи и ее компонентов, выделившихся в двенадцатиперстную кишку в течение часа после введения раздражителя у носителей HBsAg до и после применения НММЛ

Желчь и ее компоненты, ммоль	Носители <i>n</i> = 217	После РДТ <i>n</i> = 107	После ОТ <i>n</i> = 103	После АЭС ЖКТ и СО <i>n</i> = 101
Количество желчи, мл	103 ± 3,2	101,0 ± 8,6***	103 ± 4,5***	108,5 ± 5,6***
Холевая кислота	0,9 ± 0,07	1,27 ± 0,12*	1,32 ± 0,18*	1,35 ± 0,2*
Холестерин	0,72 ± 0,45	0,66 ± 0,075***	0,63 ± 0,078***	0,6 ± 0,08***
Холато-холестериновый коэффициент	1,42 ± 0,07	2,06 ± 0,11*	2,1 ± 0,13*	2,25 ± 0,15*
Билирубин	0,11 ± 0,12	0,22 ± 0,023*	0,21 ± 0,022*	0,2 ± 0,02***
Фосфолипиды	0,21 ± 0,05	0,063 ± 0,016*	0,17 ± 0,02**	0,24 ± 0,04***
Фосфато-холестериновый коэффициент	0,27 ± 0,03	0,09 ± 0,02*	0,27 ± 0,032***	0,4 ± 0,05**
Кальций	0,2 ± 0,02	0,15 ± 0,013*	0,17 ± 0,018***	0,22 ± 0,03***

Примечание. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p > 0,05$.

Таким образом, применение НММЛ благотворно влияет на физико-химические свойства желчи. Из полученных результатов следует, что микроскопическое исследование желчи подтверждает уменьшение количества слизи, эпителия, лейкоцитов, кристаллов холестерина, билирубината Са, микролитов. Также улучшаются физико-коллоидные свойства желчи, она после применения НММЛ в большинстве случаев становится прозрачной, ее плотность и pH приближаются к нормальным показателям. При биохимическом исследовании желчи отмечается нормализация уровней основных компонентов желчи после проведенных немедикаментозных методов лечения.

В ходе проводимого обследования, результаты которого представлены в табл. 7, после применения РДТ численность группы носителей HBsAg со средней степенью БН снизилась на 15,88 % и составила 10 человек, а число носителей с отсутствием БН увеличилось на 36,44 %. Это увеличение произошло за счет нормализации показателей в группе с легкой степенью БН.

Численность группы с I степенью БН после применения ОТ снизилась на 14,53 % и составила 43,72 %. Количество носителей со II степенью БН снизилось с 26 до 15 человек, что составило 25,24 и 14,71 % соответственно. Диагностируемость отсутствия патологических изменений возросла на 24,74 %, они и выявлялись у 43 обследованных.

Отсутствие патологии до применения АЭС ЖКТ и СО выявлено у 17 обследованных, а после АЭС ЖКТ и СО – у 37 носителей HBsAg. I степень БН до и после применения АЭС ЖКТ и СО обнаруживалась у 58,42 и 46,53 % соответственно. Наличие II степени БН снизилось на 7,92 %.

Таблица 7

БН у носителей HBsAg до и после применения НММЛ

		Норма		I степень		II степень	
		n	%	n	%	n	%
Носители (n = 217)		36	16,59	126	58,06	54	24,88
РДТ (n = 107)	До	18	16,83	62	57,94	27	25,23
	После	57	53,27	40	37,38	10	9,35
ОТ (n = 103)	До	17	16,83	60	58,25	26	25,24
	После	43	41,57	45	43,72	15	14,71
АЭС ЖКТ и СО (n = 101)	До	17	16,83	59	58,42	25	24,75
	После	37	36,64	47	46,53	17	16,83

Выводы

1. Нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени и билиарного тракта наблюдается у 86,6 % носителей HBsAg.

2. РДТ оказывала нормализующее влияние на внешнесекреторную функцию печени и приводила к уменьшению численности групп со II и I степенью БН до 9,35 и 37,38 % соответственно. Численность группы с отсутствием патологических изменений внешнесекреторных функций печени увеличилась на 39 носителей HBsAg и составила 53,27 %.

3. ОТ приводит к полной нормализации внешнесекреторной функции печени у 24,74 % обследованных носителей HBsAg. Численность группы с отсутствием патологических изменений до и после ОТ увеличилась с 17 до 43 носителей HBsAg соответственно.

4. После применения АЭС ЖКТ и СО II степень БН уменьшилась на 7,92 % преимущественно за счет нормализации и перехода II степени БН в I. Легкая степень БН после применения АЭС ЖКТ и СО претерпевала изменения, подобные средней степени БН, и снизилась на 11,89 %. Отсутствие БН увеличилось до 36,64 % после АЭС ЖКТ и СО.

Список литературы

1. Носительство HBsAg: состояние или болезнь / Т. В. Сологуб [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 5–10.
2. Колосова, Л. А. Хронический гепатит и носительство HBsAg (влияние HBsAg на морфофункциональное состояние печени) : дис. канд. мед. наук / Колосова Л. А. – Пермь, 1999. – 136 с.
3. Мухин, М. А. Практическая гепатология : практ. пособие / М. А. Мухин. – М., 2004. – 296 с.
4. Этапное хроматическое дуоденальное зондирование (методические рекомендации) / А. А. Ильченко [и др.] ; Центральный НИИ гастроэнтерологии. – М. : Типография «ИНЭК», 2004. – 28 с.
5. Лысов, А. Н. Влияние РДТ на моторную функцию гепатобилиарной системы и состояние слизистой оболочки толстой кишки / А. Н. Лысов, В. А. Максимов, В. И. Панайкин // Сб. тез. докл. XXV ежегод. науч. сессии ЦНИИ гастроэнтерологии. – М., 1997. – С. 115.

6. **Неронов, В. А.** Нарушение моторной функции билиарного тракта у HBsAg-носителей / В. А. Неронов, В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, Е. Е. Шелемов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга : [материалы 8-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006»]. – 2006. – № 1–2. – С. 108.
7. **Комшалюк, М. С.** Озонирование в лечении хронических заболеваний печени / М. С. Комшалюк, В. А. Максимов, С. И. Винарова [и др.] // Озон и методы эфферентной терапии в медицине : тез. док. III Всерос. науч.-прак. конф. – Н. Новгород, 1998. – С. 108.

References

1. Nositel'stvo HBsAg: sostoyaniye ili bolezni' / T. V. Sologub [i dr.] // Infektsi-onnyye bolezni. – 2008. – T. 6, № 3. – S. 5–10.
2. **Kolosova, L. A.** Khronicheskiy gepatit i nositel'stvo HBsAg (vliyaniye HBsAg na morfofunktsional'noye sostoyaniye pecheni) : dis. kand. med. nauk / Kolosova L. A. – Perm', 1999. – 136 s.
3. **Mukhin, M. A.** Prakticheskaya gepatologiya : prakt. posobiye / M. A. Mukhin. – M., 2004. – 296 s.
4. Etapnoye khromaticheskoye duodenal'noye zondirovaniye (metodicheskoye rekomendatsii) / A. A. Il'chenko [i dr.] ; Tsentral'nyy NII gastroenterologii. – M. : Ti-pografiya «INEK», 2004. – 28 s.
5. **Lysov, A. N.** Vliyaniye RDT na motornuyu funktsiyu gepatobiliarnoy sistemy i sostoyaniye slizistoy obolochki tolstoy kishki / A. N. Lysov, V. A. Maksimov, V. I. Panaykin // Sb. tez. dokl. XXV yezhegod. nauch. sessii TSNII gastroen-terologii. – M., 1997. – S. 115.
6. **Neronov, V. A.** Narusheniye motornoy funktsii biliarnogo trakta u HBsAg-nositeley / V. A. Neronov, V. A. Maksimov, A. L. Chernyshev, Ye. Ye. Shelemov // Gastroenterologiya Sankt-Peterburga : [materialy 8-go Mezhdunarodnogo Slavyano-Baltiyskogo nauchnogo foruma «Sankt-Peterburg – Gastro-2006»]. – 2006. – № 1–2. – S. 108.
7. **Komshalyuk, M. S.** Ozonirovaniye v lechenii khronicheskikh zabolevaniy pecheni / M. S. Komshalyuk, V. A. Maksimov, S. I. Vinarova [i dr.] // Oзон i metody effe-rentnoy terapii v meditsine : tez. dok. III Vseros. nauch.-prak. konf. – N. Novgo-rod, 1998. – S. 108.

Максимов Валерий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор,
главный терапевт и гастроэнтеролог
медицинской службы,
Научно-технический центр
Межотраслевого технического
объединения «Гранит» (г. Москва)

E-mail: biobez@yandex.ru

Maksimov Valeriy Alekseevich

Doctor of medical sciences, professor,
head therapist and gastroenterologist,
Medical research center “Granit” (Moscow)

Мельников Виктор Львович

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой микробиологии,
эпидемиологии и инфекционных
болезней, Медицинский институт,
Пензенский государственный университет
(г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: biobez@yandex.ru

Mel'nikov Viktor L'vovich

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of sub-department
of microbiology, epidemiology
and infectious diseases, Medical Institute,
Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Мельников Лев Викторович

ассистент, кафедра микробиологии,
эпидемиологии и инфекционных
болезней, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: biobez@yandex.ru

Mel'nikov Lev Viktorovich

Assistant, sub-department of microbiology,
epidemiology and infectious diseases,
Medical Institute, Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

УДК 616.36

Максимов, В. А.

Коррекция нарушений внешнесекреторной функции печени у носителей HBsAg с помощью немедикаментозных методов лечения / В. А. Максимов, В. Л. Мельников, Л. В. Мельников // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 124–135.

ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ МОНИТОРИНГА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В РИНОХИРУРГИИ

Аннотация. Целью исследования явилось изучение динамики некоторых показателей слизистой оболочки полости носа в послеоперационном периоде хирургических вмешательств на околоносовых пазухах (ОНП) и влияния на эти показатели препаратов на основе фенспирида. В исследовании приняли участие 30 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с хроническим гнойным синуситом в стадии обострения, полипозным риносинуситом, острым гнойным процессом в ОНП. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прием фенспирида достоверно ускоряет процесс восстановления функции мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки носа, что находит свое отражение в более раннем уменьшении фибринового налета на слизистой оболочке, уменьшении ее отека и, как следствие, в улучшении дренажа и аэрации оперированных пазух.

Ключевые слова: синусит, мукоцилиарный клиренс, джоульметрия, эреспал, фенспирид.

S. V. Sergeev, E. S. Grigor'kina, S. U. Kalashnikova

OBJECTIFICATION OF POST-OPERATIVE PERIOD RESULTS MONITORING IN RHINOSURGERY

Abstract. The article is devoted to dynamic changes of some nasal mucosa parameters in postoperative period after paranasal sinus surgery and Fenspiride-containing drug's effect on these parameters. 30 patients of 18-35 years with an acute exacerbation chronic sinusitis, polypoid sinusitis, acute purulent inflammation in PNS were studied daily after operation. The results show reliable faster normalization of mucociliary transport function in patients taking Fenspiride. This results in earlier fibrin plaque reduction and mucosal edema decrease, which leads to drainage promotion and aeration of operated sinuses.

Key words: sinusitis, mucociliary transport, joulemetry, Fenspiride.

Перечень литературных источников, посвященных воспалению слизистой оболочки, достаточно велик, и частные моменты патогенеза продолжают уточняться.

При развитии воспалительных изменений происходят различные морфологические изменения слизистой оболочки полости носа, ведущие к нарушению целостности системы мукоцилиарного клиренса [1]. Мерцательная клетка на своем свободном конце имеет многочисленные реснички. Реснитчатый аппарат мерцательных клеток вместе со слизью образует мукоцилиарную транспортную систему, которая осуществляет постоянное очищение – клиренс [2]. Мукоцилиарный клиренс (МЦК) в полости носа является первым и важнейшим звеном неспецифической защиты верхних дыхательных путей от попадания патологических агентов.

Движение ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки носа осуществляется посредством скольжения микротрубочек. Движение ресничек строго направлено от преддверия полости носа в сторону носоглотки [3].

При катаральном воспалении в слизистой оболочке носа, развивающемся при вазомоторном и хроническом гипертрофическом ринитах, в эпителиальном слое увеличивается число бокаловидных клеток, вследствие чего изменяется нормальное соотношение мерцательных и бокаловидных клеток [4]. В некоторых участках эпителиального пласта поверхностный слой представлен только секретирующими клетками.

В других случаях при воспалении, в том числе после операции, возникает метаплазия мерцательного эпителия [5], что сопровождается изменением качественного состава назального секрета и его количества.

Важным условием повышения эффективности хирургического лечения заболеваний околоносовых пазух (ОНП) является обеспечение быстрого регресса послеоперационных воспалительных изменений и восстановление функциональной активности слизистой оболочки носа и ОНП уже на ранних этапах послеоперационного периода [6].

В настоящее время для изучения состояния тканей и биологических жидкостей применяются электрохимические методы исследований процессов, происходящих в биологических тканях и жидкостях.

Для оценки и прогнозирования динамики гнойно-воспалительного процесса на кафедре «Медицинские приборы и оборудование» Пензенского государственного университета разработан метод джоульметрии, обладающий высокой чувствительностью и позволяющий увеличить количество информативных признаков при малых временных затратах, и устройство для его осуществления [7, 8].

В основу метода положено соответствие между работой, совершаемой внешним источником энергии в исследуемом объекте, и изменением состояния исследуемого объекта. Работа тока (РТ) напрямую зависит от напряжения и времени, затраченного током определенной силы для электрохимического преобразования ткани или жидкости. Для здоровой ткани требуется меньшее время для изменения напряжения в определенном диапазоне от U_n до U_v (t_1), а для пораженной – большее (t_2).

Если в качестве внешнего воздействия использовать силу тока $I(t)$, а в качестве параметра, характеризующего состояние объекта, изменение межэлектродного напряжения $U(t)$ во времени (t), то значение работы $A(t)$ на временном интервале от t_1 до t_2 можно определить на основании следующей зависимости:

$$A(t) = \int_{t_1}^{t_2} I(t)U(t)dt. \quad (1)$$

По изменению параметра работы тока во времени можно судить о функциональном состоянии ткани.

Джоульметрический метод контроля состояния биологических объектов успешно используется при исследовании биожидкостей при абсцессах живота [9], для оценки состояния костной ткани при переломах [10], в оториноларингологической практике для контроля динамики экссудативных воспалительных процессов в ОНП и полости носа [11].

1. Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики некоторых показателей слизистой оболочки полости носа в послеоперационном периоде хирургических вмешательств и влияние фенспирида на эти показатели.

2. Материалы и методы

Обследовано 30 пациентов на условиях письменного добровольного согласия: 16 мужчин и 14 женщин. Возраст пациентов от 18 до 65 лет, средний возраст составил $47,7 \pm 3,75$ года.

В исследование были включены пациенты с хроническим гнойным синуситом в стадии обострения, полипозным риносинуситом, острым гнойным процессом в ОНП.

1-я группа (20 человек) – основная; в схему послеоперационного лечения был введен фенспирид.

2-я группа (10 человек) – контрольная; слизистая оболочка полости носа смазывалась синтомициновой эмульсией два раза в день.

По нозологии и выполненным вмешательствам пациенты были распределены следующим образом. Трем пациентам с острым гнойным фронтотмоидитом была выполнена фронтотомидотомия (функция носо-лобного соустья была сохранена). В послеоперационном периоде в основную группу вошел один пациент, в контрольную – два. Пациентам с обострением хронического гнойного фронтотмоидита (три человека) выполнялась радикальная операция на лобной пазухе с пластикой носо-лобного соустья. В послеоперационном периоде принимали фенспирид два человека, не принимал – один. Десяти пациентам с хроническим полипозным риносинуситом выполнена полипотомидотомия, из них в основную группу вошли семь человек, в контрольную – три. Радикальная операция на верхнечелюстной пазухе выполнена семи пациентам по поводу обострения хронического гнойного верхнечелюстного синусита, из них в основную группу вошли пять пациентов, в контрольную – два. Пациентам с хроническим кистозным верхнечелюстным синуситом выполнена эндоскопическая микрогайморотомия (семь пациентов), в основную группу вошли пять человек, в контрольную – два.

Исследования проводились ежедневно в течение десяти дней после оперативного вмешательства.

Интенсивность фибринового налета оценивалась визуально при проведении эндоскопической риноскопии:

+++ – обильный; по занимаемой площади больше или равен площади средней носовой раковины;

++ – тенденция к уменьшению; по занимаемой площади составляет более половины площади средней носовой раковины;

– – незначительный; единичные участки фибринового налета в полости носа.

Для изучения мукоцилиарного транспорта (МЦТ) в качестве индикатора в полость носа вводился угольный порошок. Появление его на слизистой оболочке задней стенки глотки служило показателем функции МЦТ. Угольный порошок наносился на слизистую оболочку переднего конца нижней носовой раковины. О нормальном времени прохождения индикатора мы судили

по времени МЦТ у группы лиц, не имеющих заболеваний полости носа и околоносовых пазух, обследованных нами амбулаторно (добровольцы из числа лиц, проходивших ежегодную диспансеризацию прикрепленного контингента). Время прохождения угольного порошка из пазухи до задней стенки глотки составило $28,2 \pm 5$ мин.

Оценка значений работы методом непрямой джоульметрии производилась с использованием датчика, состоящего из двух электродов, соединенных с измерительным блоком и внешним источником электрической энергии. Один из электродов является пассивным и выполнен в виде пластины, а второй – активным (индикаторным) и состоит из соединенных между собой диэлектрического полого цилиндра и зонда. Ежедневно в послеоперационном периоде всем пациентам выполнялось промывание пазух изотоническим раствором натрия хлорида. Количество раствора и его температура были постоянными, что предотвращало накопление неинформативных потенциалов на электродах и повышало точность измерений. Электроды помещались в стеклянную емкость с промывным раствором.

Значения работы тока, затрачиваемой на электрохимические преобразования в межэлектродном пространстве датчика, отображаются на экране измерительного блока в числовом виде.

3. Результаты

Данные, полученные нами в исследовании, представлены в табл. 1.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы статистической обработки данных STATISTICA 10, данные представлены в виде $M \pm m$. Величина допустимого уровня значимости была принята $p < 0,05$.

Из представленной таблицы видно, что имеет место корреляция показателей МЦК, интенсивности фибринового налета в полости носа и джоульметрических параметров назального секрета.

Наблюдая за динамикой послеоперационных изменений слизистой оболочки полости носа, мы выделили три фазы (этапа) воспалительного процесса.

Первый этап характеризуется резким снижением или полной остановкой функции мерцательного эпителия. Это сопровождается выраженным отеком слизистой оболочки и блоком естественного соустья. Часто промывание пазух в таких случаях затруднительно и болезненно, так как отток содержимого через соустье практически невозможен. Эта фаза длится от одних до трех суток. Скорость МЦТ в этой фазе соответствует 1 и 2 степени нарушения (составляет около и более 60 мин). В этой фазе джоульметрические показатели назального секрета составляют $50-80 \cdot 10^{-5}$ Дж. При эндоскопическом исследовании обнаруживается обильный налет фибрина, который при приеме фенспирида уменьшается на третий день.

На **втором этапе** сохраняется снижение функции мерцательного эпителия, но проходимость естественного соустья улучшается, во многом за счет повышения гидростатического давления в пазухе за счет вводимого раствора, который выходит через соустье под давлением. Сохраняется отечность слизистой оболочки и продолжается накопление слизистого секрета в пазухе. Этот этап приходится на четвертые–восьмые сутки послеоперационного периода.

Таблица 1

Взаимосвязь джоульметрических показателей показателей назального секрета и показателей МПЦ у пациентов после оперативного вмешательства на околоносовых пазухах в динамике

Признак	Основная группа									
	Сутки наблюдения									
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
МПЦ, мин	62,35 ± 0,32	57,3 ± 0,42	42,4 ± 0,42	41,25 ± 0,69	37,95 ± 0,7	38,76 ± 0,54	36,92 ± 0,49	33,8 ± 0,59	32,2 ± 0,29	
Фибриновый налет	+++	++	+	+	+	–	–	–	–	
Джоульметрия назального секрета $A(t)$, $\times 10^{-5}$ Дж	77,4 ± 0,42	58,5 ± 1,09	44,9 ± 0,47	42,6 ± 0,34	33,2 ± 0,48	12,9 ± 0,35	10,3 ± 0,33	7,8 ± 0,43	6,05 ± 0,24	
Контрольная группа										
МПЦ, мин	62,0 ± 0,44	61,42 ± 0,37	58,0 ± 0,43	56,42 ± 0,34	45,35 ± 0,83	42,5 ± 0,53	41,78 ± 0,46	37,85 ± 0,36	36,78 ± 0,42	
Фибриновый налет	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	–	
Джоульметрия назального секрета $A(t)$, $\times 10^{-5}$ Дж	76,5 ± 0,43	76,07 ± 0,39	73,07 ± 0,43	66,78 ± 0,47	56,5 ± 0,69	42,64 ± 0,48	37,5 ± 0,44	33,28 ± 0,32	9,71 ± 0,38	

Время МЦТ снижается и приближается к значениям номы (от $42,4 \pm 0,42$ до $36,92 \pm 0,49$ в основной группе); интенсивность фибринового налета уменьшается, работа тока, определенная методом непрямой джоульметрии, составляет $10-40 \cdot 10^{-5}$ Дж. В основной группе нормализация показателей происходит значительно быстрее, чем в контрольной. На **третьем этапе** активируются собственные механизмы дренирования пазух и восстанавливается функция мерцательного эпителия.

Он начинается с восьмых-девярых суток после операции и продолжается до полного восстановления функционального состояния слизистой оболочки (до 14 дней). Время МЦТ достигает нормы, слизистая оболочка очищается от фибринового налета. Показатели работы тока соответствуют норме, причем в основной группе норма регистрировалась на девятый-десятый день, а в контрольной значение $6,0 \pm 0,42$ было достигнуто лишь на 14-е сутки, что было выявлено при дальнейшем наблюдении и проведении джоульметрии назального секрета в амбулаторных условиях.

Таким образом, первый и второй этап послеоперационных изменений сопровождаются образованием обильного фибринового налета на слизистой оболочке полости носа, что требует выполнения туалета полости носа дважды в день для восстановления функции носового дыхания. Третий этап сопровождается значительным уменьшением фибриновых наложений. Исходя из этого, нормальная функция ОНП в послеоперационном периоде восстанавливается тогда, когда нормализуется МЦТ пазух. Следовательно, функция мерцательного эпителия может быть наиболее характерным показателем состояния пазух при контроле проводимого лечения в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Динамика уменьшения фибринового налета в полости носа у пациентов после хирургического вмешательства на ОНП коррелирует с динамикой восстановления функции мукоцилиарного транспорта ($p < 0,05$).

2. Изменение функционального состояния мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа в послеоперационном периоде происходит в три этапа. Первый этап (первый-третий день после операции) характеризуется значительными функциональными нарушениями, требующими коррекции, на втором этапе (четвертый-восьмой день) происходит сдвиг в сторону нормализации функций слизистой до полного их восстановления на третьем этапе (до 14-го дня).

3. Динамическое изменение электрохимических свойств назального секрета коррелирует с восстановлением функции мерцательного эпителия ($p < 0,05$), что может служить критерием восстановления нормального функционального состояния слизистой оболочки полости носа в послеоперационном периоде.

4. Включение препаратов на основе фенспирида в схему послеоперационного лечения достоверно ускоряет процесс восстановления функции мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки носа, что находит свое отражение в более раннем уменьшении фибринового налета, уменьшении ее отека и, как следствие, улучшении дренажа и аэрации оперированных пазух.

Список литературы

1. **Марков, Г. И.** Транспортная функция мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа при воспалительных заболеваниях / Г. И. Марков // Вестник оториноларингологии. – 1985. – № 4. – С. 36–37.
2. **Пальчун, В. Т.** Оториноларингология / В. Т. Пальчун, М. М. Магомедов, Л. А. Лучихин. – М. : Медицина, 2002. – 576 с.
3. **Пискунов, Г. З.** Клиническая ринология / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2002. – 390 с.
4. **Пискунов, С. З.** Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух / С. З. Пискунов // Российская ринология. – 1993. – № 1. – С. 12–18.
5. **Рихельман, Г.** Мукоцилиарный транспорт: экспериментальная и клиническая оценка / Г. Рихельман, А. С. Лопатин // Российская ринология. – 1994. – № 4. – С. 33–47.
6. **Ким, И. А.** Коррекция послеоперационных изменений слизистой оболочки в эндоскопической хирургии синуситов / И. А. Ким, Е. В. Носуля, Л. А. Духовникова // Российская ринология. – 2001. – № 2. – С. 18–24.
7. **Елистратов, В. Т.** Разработка новых медицинских приборов и систем для экспресс-диагностики состояния биологических объектов и реализации тканесохраняющих методик проведения операций / В. Т. Елистратов, В. И. Волчихин, С. И. Геращенко, Л. Г. Комарова // Новые промышленные технологии. – 2008. – № 5. – С. 15–18.
8. Пат. 2033606 РФ, МКИ G 01 N 33/48. Способ прогнозирования динамики воспалительного процесса и устройство его осуществления / Геращенко С. И., Никольский В. И. – № 4883438/14 ; заявл. 19.09.90 ; опубл. 20.04.95; Бюл. № 11.
9. **Никольский, В. И.** Абсцессы живота / В. И. Никольский, А. Ю. Сапожков. – Пенза : ИИЦ ПГУ, 1994. – 204 с.
10. **Геращенко, С. И.** Джоульметрический метод контроля состояния костного регенерата при удлинении конечности / С. И. Геращенко, С. М. Геращенко, Н. Н. Янкина // Надежность и качество : труды междунар. симп. под ред. Н. К. Юркова. – Пенза : ИИЦ ПГУ, 2005. – С. 462–464.
11. **Сергеев, С. В.** Комплексная сравнительная диагностика синуситов / С. В. Сергеев // Актуальные проблемы науки и образования (АПНО–2003) : тр. междунар. юбилейного симп. – Пенза : ИИЦ ПГУ, 2003. – Т. 1. – С. 112–113.

References

1. **Markov, G. I.** Transportnaya funktsiya mertsatel'nogo epiteliya slizistoy obo-lochki polosti nosa pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh / G. I. Markov // Vestnik otorinolaringologii. – 1985. – № 4. – S. 36–37.
2. **Pal'chun, V. T.** Otorinolaringologiya / V. T. Pal'chun, M. M. Magomedov, L. A. Luchikhin. – M. : Meditsina, 2002. – 576 s.
3. **Piskunov, G. Z.** Klinicheskaya rinologiya / G. Z. Piskunov, S. Z. Piskunov. – M. : Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2002. – 390 s.
4. **Piskunov, S. Z.** Fiziologiya i patofiziologiya nosa i okolonosovykh pazukh / S. Z. Piskunov // Rossiyskaya rinologiya. – 1993. – № 1. – S. 12–18.
5. Rikhel'man, G. Mukotsiliarnyy transport: eksperimental'naya i klinicheskaya otsenka / G. Rikhel'man, A. S. Lopatin // Rossiyskaya rinologiya. – 1994. – № 4. – S. 33–47.
6. **Kim, I. A.** Korrektsiya posleoperatsionnykh izmeneniy slizistoy obolochki v endoskopicheskoy khirurgii sinusitov / I. A. Kim, Ye. V. Nosulya, L. A. Dukhovnikova // Rossiyskaya rinologiya. – 2001. – № 2. – S. 18–24.
7. **Yelistratov, V. T.** Razrabotka novykh meditsinskikh priborov i sistem dlya ekspress-diaagnostiki sostoyaniya biologicheskikh ob'yektov i realizatsii tkaneso-

- khranyayushchikh metodik pravedeniya operatsiy / V. T. Yelistratov, V. I. Volchikhin, S. I. Gerashchenko, L. G. Komarova // *Novyye promyshlennyye tekhnologii*. – 2008. – № 5. – S. 15–18.
8. Pat. 2033606 RF, MKI G 01 N 33/48. Sposob prognozirovaniya dinamiki vospalitel'nogo protsessa i ustroystvo yego osushchestvleniya / Gerashchenko S. I., Nikol'skiy V. I. – № 4883438/14 ; zayavl. 19.09.90 ; opubl. 20.04.95; Byul. № 11.
9. **Nikol'skiy, V. I.** Abstsessy zhivota / V. I. Nikol'skiy, A. YU. Sapozhkov. – Penza : IITS PGU, 1994. – 204 s.
10. **Gerashchenko, S. I.** Dzhoul'metricheskii metod kontrolya sostoyaniya kostnogo regenerata pri udlinenii konechnosti / S. I. Gerashchenko, S. M. Gerashchenko, N. N. Yankina // *Nadezhnost' i kachestvo : trudy mezhdunarod. simp. pod red. N. K. Yurkova*. – Penza : IITS PGU, 2005. – S. 462–464.
11. **Sergeyev, S. V.** Kompleksnaya sravnitel'naya diagnostika sinusitov / S. V. Sergeyev // *Aktual'nyye problemy nauki i obrazovaniya (APNO–2003) : tr. mezhdunarod. yubileynogo simp.* – Penza : IITS PGU, 2003. – T. 1. – S. 112–113.

Сергеев Сергей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра стоматологии, заведующий
курсом оториноларингологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: sergeylor@gmail.com

Sergeev Sergey Vladimirovich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of dentistry, head
of otolaryngology course, Medical
Institute, Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Григорькина Евгения Сергеевна

ассистент, кафедра стоматологии,
курс оториноларингологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: grigorkina87@gmail.com

Grigor'kina Evgeniya Sergeevna

Assistant, sub-department of dentistry,
otolaryngology course, Medical Institute,
Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Калашникова Светлана Юрьевна

врач-оториноларинголог,
оториноларингологическое отделение,
Пензенская областная клиническая
больница им. Н. Н. Бурденко (г. Пенза,
ул. Лермонтова, 28)

E-mail: Swetlanalor@rambler.ru

Kalashnikova Svetlana Yur'evna

Otolaryngologist, otolaryngological
unit, Penza Regional Clinical Hospital
named after N. N. Burdenko
(Penza, 28 Lermontova str.)

УДК 616.216-089

Сергеев, С. В.

Объективизация мониторинга показателей послеоперационного периода в ринохирургии / С. В. Сергеев, Е. С. Григорькина, С. Ю. Калашникова // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2013. – № 1 (25). – С. 136–143.

ГИГИЕНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.2:313.1:355.33

Ю. Н. Филиппов, О. П. Абаева, Д. Л. Франк

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОФИЦЕРОВ ВООРУЖЕННЫХ СИЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Аннотация. Статья посвящена проблеме охраны здоровья офицеров Вооруженных сил РФ. Авторы проводят анализ состояния здоровья офицеров различных возрастных групп по данным показателей первичной, общей заболеваемости и показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности по наиболее значимым классам МКБ-10. По результатам анализа авторы делают заключение о необходимости проведения мероприятий, направленных на профилактику заболеваний у офицеров с учетом возраста.

Ключевые слова: заболеваемость, офицеры вооруженных сил.

Y. N. Filippov, O. P. Abayeva, D. L. Frank

RUSSIAN ARMY OFFICERS MORBIDITY RATE ANALYSIS AS A BASIS FOR MILITARY HEALTHCARE SYSTEM IMPROVEMENT

Abstract. The article is devoted to a problem of health protection of the officers of the armed forces of the Russian Federation. Authors carry out the analysis of a state of health of the officers of various age groups according to incidence, prevalence and incidence indicators with temporary disability on the most significant classes ICD-X. Relying on the analysis results the authors conclude about the need of carrying out the actions directed on prevention of diseases in officers taking into account age.

Key words: incidence, officers of armed forces.

Введение

Реформирование Вооруженных сил Российской Федерации предусматривает переход частей и соединений Российской армии к несению службы в постоянной боевой готовности, что будет способствовать значительному увеличению интенсивности боевой подготовки, а следовательно, возрастанию уровня физической и нервно-психической нагрузки на военнослужащих и в первую очередь – на профессиональное звено, в том числе офицеров. В связи с этим возникает необходимость проведения мониторинга заболеваемости офицеров в течение всего периода службы.

1. Цель исследования

В целях определения путей совершенствования системы охраны здоровья военнослужащих нами был проведен анализ заболеваемости офицеров на протяжении всего времени несения службы.

2. Материалы и методы

Нами были выбраны три наиболее показательных возрастных периода: 20–24 года, 30–34 года, 40–44 года. Изучение заболеваемости офицеров возрастной группы 20–24 года проводилось для оценки состояния здоровья военнослужащих, которые в ближайшем будущем пополняют офицерский корпус вооруженных сил. Исследование заболеваемости офицеров возрастной группы 30–34 года проводилось в целях анализа состояния здоровья группы офицеров, представляющих наибольшую ценность для Российской армии, как специалистов, имеющих достаточный опыт работы и перспективы для развития в будущем. Третья группа исследуемых в возрасте от 40 до 44 лет призвана готовиться к увольнению из вооруженных сил по возрасту. Анализ заболеваемости офицеров данной группы проводился с целью оценки влияния продолжительной службы в рядах Российской армии на состояние здоровья военнослужащих.

Исследование проводилось на базе Нижегородского военного института инженерных войск, филиала военной академии войск радиационной, химической и биологической защиты и инженерных войск, а также воинских частей нижегородского гарнизона. Материалами исследования послужила учетно-отчетная документация медицинских частей. В качестве метода исследования применялась выкопировка.

3. Результаты исследования

Как показали результаты нашего исследования, по мере перехода к более старшей возрастной группе у офицеров Вооруженных сил РФ отмечено увеличение уровня первичной заболеваемости и общей заболеваемости (рис. 1).

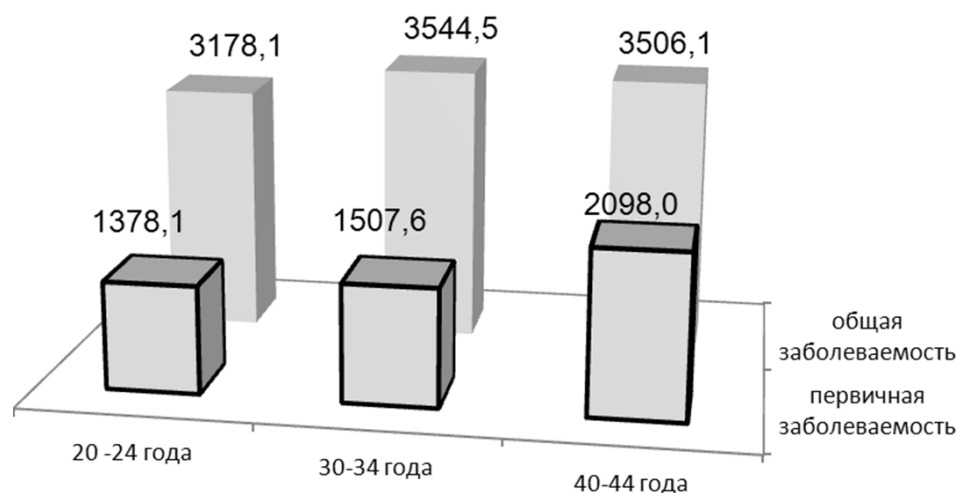


Рис. 1. Динамика первичной и общей заболеваемости у офицеров Вооруженных сил РФ (на 1000 чел.)

Считаем необходимым отметить, что показатели заболеваемости офицеров Вооруженных сил РФ во всех исследуемых группах существенно превысили уровень аналогичных показателей у населения Нижегородской области [1]. Так, согласно данным ГУЗ НО «Медицинский информационно-аналитический центр» Нижегородской области, уровень первичной заболеваемости взрослого населения за период 2007–2010 гг. составил от 515,2 до 590,1 на 1000 человек населения, уровень общей заболеваемости колебался от 1135,3 до 1325,1 на 1000 человек. При этом требования к состоянию здоровья военнослужащих, обусловленные спецификой несения службы, изначально предъявляются более высокие.

Мы считаем, что отмеченное нами противоречие в значениях показателей заболеваемости связано с разными принципами сбора и обработки этой информации в войсковых частях и гражданском здравоохранении [2, 3]. Нижегородцы в случае заболеваний могут обратиться, наряду с поликлиникой по месту жительства, в коммерческие медицинские организации, не участвующие в сборе сведений о заболеваемости. Кроме того, у гражданских лиц больше возможностей самостоятельного лечения заболеваний без обращений к медицинским работникам. В то же время военнослужащие обслуживаются только специализированными поликлиниками и характер службы исключает возможность «переносить болезнь на ногах». Таким образом, мы считаем, что результаты, полученные в результате анализа документации военных поликлиник, дают более достоверные данные о состоянии здоровья военнослужащих, нежели городские и сельские поликлиники (по обращаемости) о заболеваемости обслуживаемого населения Нижегородского региона.

Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности показал, что число случаев временной нетрудоспособности у офицеров Вооруженных сил РФ в возрасте от 20 до 24 лет составило 311,0 случаев на 100 человек, число дней временной нетрудоспособности – 1831,9 на 100 человек, средняя продолжительность случая нетрудоспособности составила 5,9 дня. Уровень данных показателей среди офицеров в возрасте от 30 до 34 лет снизился и составил 154,1 случая и 774,1 дня на 100 работающих в течение года. Таким образом, средняя продолжительность случая нетрудоспособности составила 5,0 дня. По мере перехода офицеров Вооруженных сил РФ в старшую возрастную группу от 40 до 44 лет число случаев временной нетрудоспособности вновь возросло и составило 306,5 на 100 работающих, число дней временной нетрудоспособности – 2288,2. Средняя продолжительность случая временной нетрудоспособности также увеличилась и составила 7,4 дня (рис. 2).

Считаем необходимым отметить, что число дней временной нетрудоспособности у военнослужащих Вооруженных сил РФ также существенно превысило аналогичный показатель у гражданского населения страны. Подобный результат, как и при анализе показателей первичной и общей заболеваемости, мы объясняем особенностью статистического учета у данного контингента пациентов.

Отдельное внимание нами было уделено исследованию уровня распространенности отдельных заболеваний у офицеров Вооруженных сил РФ, в связи с чем нами был проведен сравнительный анализ причин первичной и общей заболеваемости и заболеваемости с временной утратой трудоспособности по классам МКБ-10. Анализ уровней заболеваемости по таким классам,

как инфекционные и паразитарные болезни, новообразования, болезни крови и кроветворных органов, болезни эндокринной системы и расстройства питания, психические расстройства и расстройства поведения, был малоинформативен в связи с низким уровнем значений показателей и недостаточными возможностями влияния специалистов медицинских организаций на состояние здоровья военнослужащих в рамках патологии данных классов МКБ-X.

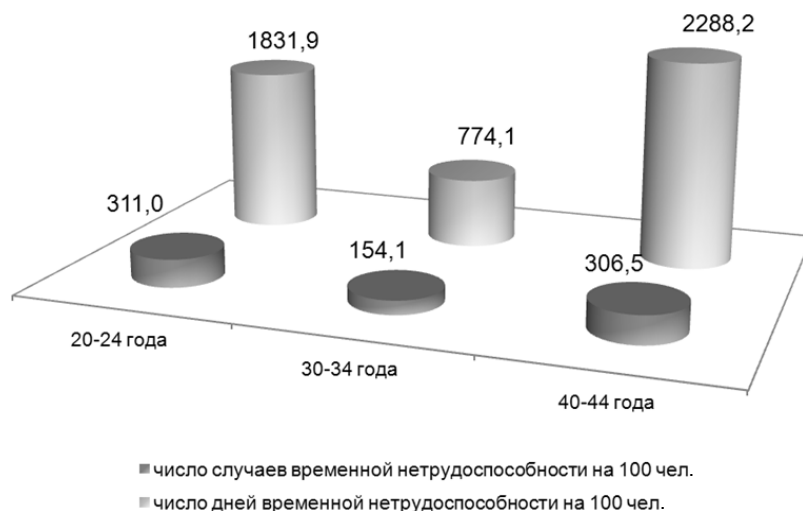


Рис. 2. Динамика показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности у офицеров Вооруженных сил РФ (на 100 чел.)

Заболеваемость патологией нервной системы характеризовалась увеличением уровня первичной заболеваемости по мере перехода в следующую возрастную группу: уровень заболеваемости данной патологией у военнослужащих в возрасте от 30 до 34 лет в 2,9 раза превысил аналогичный показатель у молодых офицеров, по мере перехода в возрастную группу 40–44 года первичная заболеваемость возросла в 3,7 раза. При этом в возрастной группе 40–44 года отмечено снижение общей заболеваемости, т.е. офицеры обращаются к медицинским работникам преимущественно с острой патологией. С увеличением продолжительности службы отмечается последовательное увеличение числа случаев и числа дней временной нетрудоспособности на 100 человек, а также возрастание средней продолжительности случая временной нетрудоспособности в 1,5 раза.

Иная тенденция отмечена в динамике показателей заболеваемости патологией глаза и его придаточного аппарата: последовательное снижение уровня первичной заболеваемости по мере увеличения продолжительности службы с 48,8 на 1000 человек в возрасте 20–24 года до 26,1 на 1000 человек в возрастной группе от 40 до 44 лет. Динамика общей заболеваемости характеризовалась возрастанием уровня показателя в возрастной группе от 30 до 34 лет в 1,4 раза и снижением в 2,0 раза по мере перехода в следующую исследуемую группу. При этом отмечается увеличение числа случаев и числа дней временной нетрудоспособности у офицеров старше 40 лет.

Последовательное снижение уровня первичной и общей заболеваемости по мере перехода к более старшим возрастным группам отмечено для

класса «болезни уха и сосцевидного отростка». В то же время накопленная хроническая патология привела к возрастанию уровня показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности у старшей возрастной группы офицеров.

Важнейшей медико-социальной проблемой современного российского общества является патология сердечно-сосудистой системы. Считаем необходимым отметить, что для населения Нижегородской области традиционно характерен низкий уровень показателей заболеваемости по обращаемости и высокий уровень общей смертности. Отмеченное нами, в противовес статистике государственного и муниципального здравоохранения, последовательное увеличение уровня показателей первичной и общей заболеваемости этой патологией, а также заболеваемости с временной утратой трудоспособности свидетельствует, по нашему мнению, о хорошем состоянии выявления и учета заболеваний и диспансерного наблюдения за офицерами Вооруженных сил РФ.

Наибольший удельный вес в структуре заболеваемости по обращаемости традиционно принадлежит болезням органов дыхания. Нами был отмечено снижение уровня первичной и общей заболеваемости и показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности в возрастной группе 30–34 года, что связано со снижением распространенности гриппа и ОРВИ по мере взросления населения. В то же время у офицеров старшей возрастной группы зафиксировано возрастание уровня рассмотренных показателей за счет распространения хронической патологии, что связано, по нашему мнению, с распространением вредных привычек среди офицеров, в первую очередь – курения.

Статистика здоровья взрослого населения Нижегородской области на протяжении первого десятилетия XXI в. характеризуется низким уровнем распространенности болезней пищеварительной системы (уровень первичной и общей заболеваемости в два раза ниже, чем показатели в РФ). Анализ выявил возрастание уровня показателей заболеваемости в рамках данного класса с увеличением продолжительности срока службы.

Последовательное возрастание уровня показателей первичной и общей заболеваемости, а также заболеваемости с временной утратой трудоспособности нами было отмечено также в классе болезней костно-мышечной системы. Необходимо отметить высокую среднюю продолжительность случая нетрудоспособности в возрастной группе от 40 до 44 лет – 11,7.

Иная тенденция отмечена нами для патологии болезней кожи и подкожной клетчатки: первичная заболеваемость в возрастной группе 30–35 лет возросла в 1,2 раза, общая – в 3,0 раза, число случаев временной нетрудоспособности увеличилось в 1,5 раза при сокращении продолжительности случая. Для офицеров возрастной группы от 40 до 44 лет наблюдалось существенное снижение уровня исследуемых показателей.

Анализ заболеваемости офицеров по классу болезней мочеполовой системы показал увеличение общей заболеваемости в 6,5 раза в возрастной группе 30–34 года и в девять раз в возрастной группе 40–44 года по сравнению с молодыми офицерами. Рост распространенности хронической патологией привел к увеличению числа дней и числа случаев временной нетрудоспособности.

Рост распространенности хронической патологии нашел отражение в увеличении удельного веса офицеров, состоящих на диспансерном учете.

В возрасте от 20 до 24 лет данный показатель составил лишь 3,2 %, что объясняется молодым возрастом и системой отбора офицеров по состоянию здоровья. В возрастной группе от 30 до 34 лет уже 40,2 % офицеров состояли на диспансерном учете. Подобное явление, по нашему мнению, связано как с ростом числа хронических заболеваний по мере увеличения срока службы, так и хорошим качеством системы периодических профилактических осмотров офицеров. Снижение доли офицеров, состоящих на диспансерном учете, до 23,5 % объясняется высокими требованиями к состоянию здоровья офицеров – наличие тяжелой патологии, препятствующей несению службы, приводит к увольнению из вооруженных сил по состоянию здоровья.

Заключение

Анализ показателей статистики здоровья офицеров вооруженных сил показал следующее:

1. Уровень первичной и общей заболеваемости и заболеваемости с временной утратой трудоспособности офицеров Вооруженных сил России в возрастных группах 20–24 года, 30–34 года, 40–44 года существенно превышает уровень аналогичных показателей в Нижегородской области, что в значительной степени объясняется разными принципами сбора и обработки информации в государственном здравоохранении и медицинских учреждениях системы Министерства обороны РФ.

2. По мере перехода к более старшей возрастной группе у офицеров Вооруженных сил РФ отмечено увеличение уровня первичной заболеваемости и общей заболеваемости, а также показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности.

3. С увеличением срока службы у офицеров вооруженных сил отмечено увеличение первичной, общей заболеваемости и уровня показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности по классам болезней сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной и мочеполовой системы. По классам болезней нервной системы, кожи и подкожной клетчатки наиболее высокий уровень показателей первичной и общей заболеваемости выявлен у офицеров возрастной группы 30–34 года. По классу болезней органов дыхания зафиксировано снижение уровня показателей первичной, общей заболеваемости и заболеваемости с временной утратой трудоспособности у офицеров в возрасте от 30 до 34 лет и возрастание уровня перечисленных показателей в возрастной группе 40–44 года.

Таким образом, необходимым условием совершенствования системы охраны здоровья военнослужащих является разработка комплекса профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости патологией сердечно-сосудистой, костно-мышечной и мочеполовой системы во всех возрастных группах офицеров. Кроме того, необходимо исследовать влияние факторов риска, связанных с характером служебной деятельности, на состояние здоровья офицеров возрастной группы 30–34 года в аспекте патологии нервной системы, кожи и подкожной клетчатки. Отдельным направлением работы должно явиться совершенствование системы профилактики острых респираторных заболеваний, а также пропаганда здорового образа жизни и отказа от вредных привычек у офицеров молодых возрастных групп, которые

являются основным звеном для стратегического развития российских вооруженных сил.

Список литературы

1. Основные показатели деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2010 год. : сб. / ред. А. А. Коновалов, Л. Е. Варенова. – Н. Новгород, 2011. – 245 с.
2. **Медик, В. А.** Руководство по статистике здоровья и здравоохранения / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – М. : Медицина, 2006. – 528 с.
3. **Щепин, О. П.** Общественное здоровье и здравоохранение : учеб. / О. П. Щепин, В. А. Медик. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 592 с.

References

1. Osnovnyye pokazateli deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya Nizhego-rodskoy oblasti za 2010 god. : sb. / red. A. A. Konovalov, L. Ye. Varenova. – N. Novgorod, 2011. – 245 s.
2. **Medik, V. A.** Rukovodstvo po statistike zdorov'ya i zdravookhraneniya / V. A. Medik, M. S. Tokmachev. – M. : Meditsina, 2006. – 528 s.
3. **Shchepin, O. P.** Obshchestvennoye zdorov'ye i zdravookhraneniye : ucheb. / O. P. Shchepin, V. A. Medik. – M. : GEOTAR – Media, 2011. – 592 s.

Филиппов Юрий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
проректор по последипломному
образованию, заведующий кафедрой
общественного здоровья
и здравоохранения факультета
повышения квалификации врачей,
Нижегородская государственная
медицинская академия (г. Нижний
Новгород, ул. Грузинская, 24/22)

E-mail: profphilippov@inbox.ru

Filippov Yuriy Nikolaevich

Doctor of medical sciences, professor,
vice-rector for postgraduate education,
head of sub-department of public health
and health care, faculty of advanced
medical studies, Nizhny Novgorod
State Medical Academy
(Nizhny Novgorod, 24/22 Gruzinskaya str.)

Абаева Ольга Петровна

доктор медицинских наук, доцент,
кафедра общественного здоровья
и здравоохранения, Нижегородская
государственная медицинская академия
(г. Нижний Новгород,
ул. Грузинская, 24/22)

E-mail: abaevaop@inbox.ru

Abaeva Ol'ga Petrovna

Doctor of medical sciences, associate
professor, sub-department of public
health and healthcare, Nizhny
Novgorod State Medical Academy
(Nizhny Novgorod, 24/22 Gruzinskaya str.)

Франк Дмитрий Леонидович

старший преподаватель, кафедра
военно-специальных и инженерных
дисциплин, Нижегородский
военно-инженерный институт
инженерных войск (Нижегородская
область, г. Кстово-4)

E-mail: djulia.frank@yandex.ru

Frank Dmitriy Leonidovich

Senior lecturer, sub-department of specific
military and engineering disciplines,
Nizhny Novgorod Military Engineering
Institute of the Engineering Forces
(Nizhny Novgorod region, Kstovo-4)

УДК 614.2:313.1:355.33

Филиппов, Ю. Н.

Анализ показателей заболеваемости офицеров Вооруженных сил Российской Федерации как основа для совершенствования системы охраны здоровья военнослужащих / Ю. Н. Филиппов, О. П. Абаева, Д. Л. Франк
// Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 144–151.

Вниманию авторов!

Редакция журнала «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» приглашает специалистов опубликовать на его страницах оригинальные статьи, содержащие новые научные результаты в области теоретической и экспериментальной медицины, клинической медицины, общих вопросов здравоохранения, организации здравоохранения, а также обзорные статьи по тематике журнала.

Статьи, ранее опубликованные, а также принятые к опубликованию в других журналах, редколлегией не рассматриваются.

Редакция принимает к рассмотрению статьи, подготовленные с использованием текстового редактора Microsoft Word for Windows версий не выше 2003.

Необходимо представить статью в электронном виде (VolgaVuz@mail.ru, дискета 3,5", CD-диск) и дополнительно на бумажном носителе в двух экземплярах.

Оптимальный объем рукописи 10–14 страниц формата А4. Основной шрифт статьи – Times New Roman, 14 pt через полуторный интервал. Тип файла в электронном виде – RTF.

Статья **обязательно** должна сопровождаться индексом УДК, краткой аннотацией и ключевыми словами **на русском и английском языках**.

Рисунки и таблицы должны быть размещены в тексте статьи и представлены в виде отдельных файлов (растровые рисунки в формате TIFF, BMP с разрешением 300 dpi, векторные рисунки в формате Corel Draw с минимальной толщиной линии 0,75 pt). Рисунки должны сопровождаться подрисовочными подписями.

Формулы в тексте статьи выполняются в редакторе формул Microsoft Word Equation, версия 3.0 и ниже. Символы греческого и русского алфавита должны быть набраны прямо, нежирно; латинского – курсивом, нежирно; обозначения векторов и матриц прямо, жирно; цифры – прямо, нежирно. Наименования химических элементов набираются прямо, нежирно. Эти же требования **необходимо** соблюдать и в рисунках. Допускается вставка в текст специальных символов (с использованием шрифтов Symbol).

В списке литературы **нумерация источников** должна соответствовать **очередности ссылок** на них в тексте ([1], [2], ...). Номер источника указывается в квадратных скобках. В списке указывается:

- для книг – фамилия и инициалы автора, название, город, издательство, год издания, том, количество страниц;
- для журнальных статей, сборников трудов – фамилия и инициалы автора, название статьи, полное название журнала или сборника, серия, год, том, номер, выпуск, страницы;
- для материалов конференций – фамилия и инициалы автора, название статьи, название конференции, время и место проведения конференции, город, издательство, год, страницы.

В конце статьи допускается указание наименования программы, в рамках которой выполнена работа, или наименование фонда поддержки.

К материалам статьи **должна** прилагаться информация для заполнения учетного листа автора: фамилия, имя, отчество, место работы и должность, ученая степень, ученое звание, адрес, контактные телефоны (желательно сотовые), e-mail.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Рукопись, полученная редакцией, не возвращается.

Редакция оставляет за собой право проводить редакторскую и допечатную правку текстов статей, не изменяющую их основного смысла, без согласования с автором.

Статьи, оформленные без соблюдения приведенных выше требований, к рассмотрению не принимаются.

Уважаемые читатели!

Для гарантированного и своевременного получения журнала «**Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки**» рекомендуем вам оформить подписку.

Журнал выходит 4 раза в год по тематике:

- **теоретическая и экспериментальная медицина**
- **клиническая медицина**
- **общие вопросы здравоохранения**
- **организация здравоохранения**

Стоимость одного номера журнала – 500 руб. 00 коп.

Для оформления подписки через редакцию необходимо заполнить и отправить заявку в редакцию журнала: факс (841-2) 36-84-87, тел.: 56-47-33; E-mail: VolgaVuz@mail.ru

Подписку на второе полугодие 2013 г. можно также оформить по каталогу агентства «РОСПЕЧАТЬ» «Газеты. Журналы», тематический раздел «Известия высших учебных заведений». Подписной индекс – 36949.

ЗАЯВКА

Прошу оформить подписку на журнал «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» на 2013 г.

№ 1 – _____ шт., № 2 – _____ шт., № 3 – _____ шт., № 4 – _____ шт.

Наименование организации (полное) _____

ИНН _____ КПП _____

Почтовый индекс _____

Республика, край, область _____

Город (населенный пункт) _____

Улица _____ Дом _____

Корпус _____ Офис _____

ФИО ответственного _____

Должность _____

Тел. _____ Факс _____ E-mail _____

Руководитель предприятия _____

(подпись)

(ФИО)

Дата «____» _____ 2013 г.