МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредители:
Ставропольская государственная медицинская академия
Государственный научно-исследовательский институт курортологии
Пятигорская государственная фармацевтическая академия
Территория распространения:
Российская Федерация, зарубежные страны
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия
ПИ №ФС77-26521 от 7 декабря 2006 года.

Ответственный редактор
Засухина Т. А.
Перевод
Боева О.И.
Интернет-версия
Пилимон В.С.
Технический редактор
Лежнина О.Ю.
Корректор
Михайлова О.В.
Дизайн и верстка:
Романов М.А.
Периодичность:
4 раза в год
Тираж: 500 экз.
Адрес редакции:
355017, Ставрополь, ул. Мира, 310
Телефоны: (8652) 35-25-14; 35-32-29
Факс: (8652)35-25-14
E-mail: medvestnik@stgma.ru
WWW-страница:
www.medvestnik.stgma.ru
На 4 стр. обложки фото С. Ягоды «Облако в горах».

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор МИНАЕВ Б. Д.

АКСЕНЕНКО В. А.
БАТУРИН В. А. (зам. главного редактора)
БОЕВ И. В.
БРАГИН Е. А.
ВАСИН В. А.
ВАФИН А. З.
ВОДОЛАЦКИЙ М. П.
ВОРОТНИКОВ А. А.
ГАВРИЛИН М. В.
ЕФИМЕНКО Н. В.
ЕФРЕМЕНКО В. И.
КАЛМЫКОВА А. С.
КОРОБКЕЕВ А. А. (ответственный секретарь)
ЛАВРЕШИН П. М.
НИКОЛЬСКИЙ В. С.
ОГАНЕСЯН Э.Т.
ПАСЕЧНИКОВ В. Д.
ХОДЖАЯН А. Б.
ЧЕБОТАРЕВ В. В.
ЯГОДА А. В. (зам. главного редактора)
ЯКОВЛЕВ В. М.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

АМИЯНЦ В. Ю. (Пятигорск)
АРУШАНЯН Э. Б. (Ставрополь)
БРИН В. Б. (Владикавказ)
ВЕРГЕЙЧИКЕ. Н. (Пятигорск)
ЕНИН И. П. (Ставрополь)
КОШЕЛЬ В. И. (Ставрополь)
ЛИЕВ А. А. (Кисловодск)
ЛЕВИТАН Б. Н. (Астрахань)
МАСУЕВ К. А. (Махачкала)
ОНОПРИЕВ В. И. (Краснодар)
ОРЕХОВ К. В. (Ставрополь)
ПЕТРОВ В. И. (Волгоград)
ПОКРОВСКИЙ В. М. (Краснодар)
СОЛОМОНОВ А. Д. (Ставрополь)
СМИРНОВ В. Е. (Ставрополь)
ТЕРЕНТЬЕВ В. П. (Ростов-на-Дону)
ХАЙТ Г. Я. (Ставрополь)
ЧЕРЕДНИЧЕНКО Л. П. (Ставрополь)
ЧЕРНОВ В. Н. (Ростов-на-Дону)
ЯКУШЕНКО М. Н. (Нальчик)

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

М.Д. ПЕРОВА, А.В. ФОМИЧЕВА, Е.А. МЕЛЬНИК, В.Б. КАРПЮК
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СОВРЕМЕННОЙ ПАРОДОНТОЛОГИИ 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутренние болезни

Е.В. ФРОЛОВА
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. РЕКОМЕНДАЦИИ 2005 ГОДА 10

Е.П. ЧУМАК, И.В. КОЗЛОВА, Х.И. ГИКОШВИЛИ
МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРОДОНТОПАТИЙ ИГАСТРОПАТИЙПРИХРОНИЧЕСКОЙОБСТРУКТИВНОЙБОЛЕЗНИЛЕГКИХ 15

Н.М. БУРДУЛИ, А.Ю. ЦКАЕВА
ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТНОЙ АУТОГЕМОТЕРАПИИ НА ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ 21

А.Л. ХОХЛОВ , А.Ю. МАЛЫГИН, СР. ДАВЛЕТОВ, Ю.О. ДЕМЬЯНКОВА
ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ НИБЕНТАНОМ И ПРОПАФЕНОНОМ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ 25

СИ. ГОРБУНОВА, М.Е. ЕВСЕВЬЕВА
ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА 30

Г.Я. ХАЙТ, В.Э. НЕЧАЕВА, СВ. ГУСЕВ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА 35

Педиатрия

В.В. САМОХВАЛОВА, Е.В. НИКИФОРОВА, Е.И. ВОЛЧАНСКИЙ
СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГОТРАКТА 41

А.С КАЛМЫКОВА, Э.Г. ЗУРНАЧЕВА, Р.В. СТУПИН
ОСОБЕННОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА 47

Акушерство и гинекология

Д.Ю. АЙРАПЕТОВ, В.А. АКСЕНЕНКО
РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ 53

Хирургия

СВ. МИНАЕВ, В.Ф. ДОРОНИН, Ф.В. ДОРОНИН, СВ. ТИМОФЕЕВ, В.С. БОТАШЕВА
СНИЖЕНИЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТОЛСТОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА 58

Фармация и фармакология

В.А. БАТУРИН, Е.Н. ШИХАНОВА, Л.М. КУЗЯКОВА
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ЦЕФАЗОЛИНА 64

СТ. ФАХИРИДИ, Н.Ш. КАЙШЕВА
О ХАРАКТЕРЕ НАРУШЕНИЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ НАДЗОРНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ ПРИ ПРОВЕРКЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ 68

Экспериментальная медицина

П.С ФИЛИПЕНКО, ГС. ИВЧЕНКО, Г.В. ПОТАПОВ
ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ И КАТАЛАЗЫ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ 71

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Ю.А. КРАСНОКУТСКИЙ
ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРЕБЫВАНИЕ СКРЫТОГО ДРЕНАЖА В ГЕПАТИКОХОЛЕДОХЕ 74

ЛЕКЦИЯ. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Н.И. ГЕЙВАНДОВА
ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ. ЧАСТЬ 2. ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА 77

ЮБИЛЕЙ

КОНСТАНТИН ВЛАДИМИРОВИЧ ОРЕХОВ (К 75 - ЛЕТИЮ СОДНЯ РОЖДЕНИЯ) 83

© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.314.17

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СОВРЕМЕННОЙ ПАРОДОНТОЛОГИИ

М.Д. Перова[1], А.В. Фомичева[1], Е.А. Мельник[1], В.Б. Карпюк[2]
краснодарский центр пародонтологии и дентальной имплантации
[2]Южно-Российский центр косметологии и пластической хирургии

Вопросы регенерации тканей пародонта продолжают оставаться актуальными поскольку до сих пор не решена проблема полноценного восстановления опорного аппарата зуба, разрушенного в результате прогредиентного воспалительно-деструктивного процесса. Учитывая, что реституция тканей пародонта предусматривает восполнение утраченных структур, включая кость челюстной альвеолы, внимание большинства исследователей было сфокусировано на замещении костной ткани как апикального участка поврежденного опорного аппарата зуба. Для этого пытались применять лиофилизированную костную муку и стружку, формалинизированную кость (кортикальную и губчатую в виде блоков или отщепов), брефокость, хрящ, коллагеновую губку, различные коллагеновые композиции, препараты крови. Позже в клинике стали использовать остеокондукторы - ксенотрансплантаты, кальций-фосфатную керамику (гидроксиапатит, трикальцийфосфат), микрокристаллическое биостекло (биоситаллы), а также аутологичную кость и деминерализованные лиофилизированные костные аллотрансплантаты, обладающие остеоиндуктивными свойствами. Применение этих различных трансплантационных и имплантационных материалов, как показали исследования, способно лишь временно улучшить клиническое состояние тканей пародонта и рентгенологическую картину кости альвеолы [3, 7, 8,16].

Вместе с тем гистологический анализ выявил доминирующий эффект замещения остеокондуктивных материалов фиброзной соединительной тканью, а в зоне зубодесневого контакта, вдоль поверхности оголенного корня зуба - формирование интерпозиционного слоя эпителиальных клеток, поддерживающего наличие остаточного пародонтального кармана, являющегося «резервуаром» для микрофлоры [7, 8, 16]. Понятно, что такие исходы заживления не могут трактоваться как регенераторные в отношении комплекса тканей опорного аппарата зуба.

Параллельно развивался принципиально иной подход к восстановлению кости, основанный на изучении состояния мягких тканей, окружающих костный дефект. Имплантация поверх костного дефекта целлюлозо-ацетатного фильтра обеспечивает барьерную функцию, исключая из зоны регенерации конечно дифференцированные клетки фиброзной соединительной ткани. В результате такого временного разобщения тканевых структур (а также источников кровоснабжения) в пределах операционной раны создаются оптимальные условия для миграции и пролиферации клеток-предшественников кости из окружающей дефект витальной ткани: остеобластов, экспрессирующих щелочную фосфатазу фибробластов, эндотелиальных клеток и др. Эта идея C. Bassett и P. Воупе явилась базовой научной предпосылкой к разработке прогрессивного метода клеточной терапии поврежденных тканей пародонта: выборочной репопуляции клеток в зоне дефектов опорного аппарата зуба с помощью биосовместимых барьерных мембран, имплантируемых in situ на срок от 2 до 6 недель после тщательного кюретажа пародонтальных карманов [17, 20]. Благодаря своим специальным свойствам, мембрана, изготовленная из политетрафторэтилена (ПТФЭ), способна ограничивать доступ к поверхности оголенного корня зуба клеток эпителия десны и фиброзной соединительной ткани, давая возможность заполнить зону регенерации

теми клеточными элементами, которые участвуют в формировании новой периодонтальной связки, нового корневого цемента и молодой кости альвеолы. Клинико-гистологические исследования показали, что регенерат, сформированный в подмембранном пространстве, является органотипичным, подвергаясь последующему созреванию в хорошо дифференцированные ткани опорного аппарата зуба [32, 39]. Формообразовательные процессы (восстановление зубодесневых сосочков) требуют значительно большего времени по сравнению с образованием нового зубодесневого прикрепления [6]. Таким образом, метод селективного клеточного заселения с использованием временно имплантируемых в ткани барьерных мембран позволяет восстанавливать опорный аппарат зуба в соответствии с основным принципом функциональной морфологии «restitutio ad integrum» - «восстановление в комплексе».

Биосовместимость материала мембраны (ПТФЭ) способствует интеграции её с окружающими тканями для достижения стабильного состояния в очаге регенерации. Искусственно заданные характеристики пористости материала обеспечивают свойство окклюзивности (препятствие проникновению клеток) и защиту от микрофлоры в случаях возможной экспозиции в полость рта. Специальные упругие свойства барьера способствуют поддержанию подмембранного пространства в периоде заживления, поскольку рельеф формируемого регенерата полностью повторяет форму подмембранного пространства.

Как показали наши исследования, преимуществами для использования в пародонтологии обладают нерезорбируемые мембраны из ПТФЭ (GoreTex, США и собственная разработка — Экофлон, С-Пб) [6, 8]. Помещение под мембрану различных костно-проводящих материалов как остова для формирования первичного тканевого матрикса существенно повышает ожидаемый клинический эффект. Инкапсулирование гранул резорбируемых имплантационных материалов, если их использование сочетается с имплантацией мембран, не отмечается [8].

Однако для привлечения клеток в зону регенерации и поддержания высокого уровня их пролиферативной активности необходимо наличие достаточного объёма сохраненных витальных структур, ограничивающих дефект, и адекватное кровоснабжение региона, что в клинике встречается не так часто. В результате, например, развившегося воспалительно-деструктивного процесса в пародонте, когда потеря опорных тканей составляет 50% и более, наблюдается дефицит клеточных форм, способных строить новые ткани взамен утраченных. Для достижения клинически значимого эффекта регенерации тканей пародонта костно-формйрующие клетки должны мигрировать в корональном направлении в пределах нескольких миллиметров. Без воздействия хемотаксических агентов и при недостаточной локальной концентрации факторов роста, этого не происходит даже при введении в дефект остеопроводящих материалов и применении барьерных мембран. По данным ряда исследований, использование мембран ограничено пародонтальными 2х-, 3х-стеночными и фуркационными (межкорневыми) дефектами I-II классов и небольшими по размерам костными дефектами альвеолярного гребня челюстей [6, 8, 45, 47]. При тканевой рецессии (немикробном оголении одной из корневых поверхностей зубов) применение описанного подхода по тем же причинам демонстрирует процент успеха недостаточный для внедрения в клиническую практику [11].

В последние десятилетия внимание исследователей в области тканевой регенерации было сосредоточено на стимуляции резидентных клеток-предшественников полипептидными факторами роста [21, 35]. Известна уникальная способность костного морфогенетического белка (КМБ) — представителя суперсемейства трансформирующего фактора роста-бета индуцировать костное образование в эктопических зонах. В эксперименте на животных изучалось действие этого белка на регенерацию периодонтальной связки, цемента корня зуба и кости альвеолы. Было отмечено, что при имплантации в область пародонтального дефекта рекомбинантного КМБ-2 наблюдался анкилоз корней зубов и их резорбция в проксимальном отделе. Недавно эти данные были подтверждены: обнаруживалось формирование новой периодонтальной связки лишь в нескольких случаях и только на отдельных участках корневой поверхности [30].

В связи с появлением коммерческого продукта Эмдогейна (США), содержащего производные эмалевого матрикса, началось клиническое его применение путем прямого внесения в зону пародонтальных дефектов. Материал содержит фракцию амелогенина (эмалевого матрикса свиньи) и другие белки, призванные формировать белковые скопления в зоне аппликации, стимулирующие клеточно-матриксные взаимодействия для осуществления регенераторных процессов в тканях пародонта [22, 43]. Поскольку материал представляет собой гель, не способный удерживать форму, для создания трехмерного матрикса в зоне дефекта и улучшения конечного результата используются резорбируемые остеопроводящие средства. В экспериментальных и клинических исследованиях

продемонстрированы образцы формирования бесклеточного корневого цемента, периодонтальной связки с вплетенными в неё коллагеновыми волокнами (по аналогии с шарпеевыми) и молодой костью зубной альвеолы [43].

Потенциальными митогенными и хемотаксическими белками для фибробластов периодонтальной связки и клеток кости зубной альвеолы, улучшающими кроме того ангиогенез, являются тромбоцитарный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста-1. В стоматологическую практику уже внедрена простая методика использования возможностей тромбоцитарного геля, полученного из периферической крови пациента, при замещении дефектов пародонта и альвеолярной кости [44].

Тем не менее в литературе довольно четко обозначена проблема применения факторов роста - это доставка их в зону дефекта так как факторы роста имеют очень непродолжительный период полураспада [44]. В тканях они быстро разрушаются протеолитическими ферментами (в течение нескольких часов), тогда как время необходимое для достижения терапевтического эффекта исчисляется как минимум 15 днями. Поэтому поиск носителя факторов роста для регенеративной терапии продолжается.

Сегодня приоритетное место отдано исследованиям в области клеточной биологии, направленным на изучение стволовых (СК) и прогениторных клеток, в которых заложены колоссальные терапевтические возможности. Термин «стволовая клетка» определяет популяцию тканевых или циркулирующих в крови низкодифференцированных клеток-предшественников, обладающих способностью к самообновлению путем асимметричного деления и дифференцировке в клеточные компоненты различных тканей [5].

Неограниченным пролиферативным потенциалом и возможностью дифференцировки in vivo и in vitro в более чем 200 различных клеточных типов (производные трёх зародышевых листков) обладают эмбриональные СК [4,40,42]. Однако дополнительно к массе имеющихся этических проблем высказываются предостережения в отношении непредсказуемости их использования: высок риск генетических аберраций и канцерогенеза [4, 36, 40, 42].

Клетками, исчерпавшими часть заложенного в них от природы пролиферативного потенциала, являются постнатальные СК, содержащиеся в костном мозге, строме пуповины, плаценте, жировой ткани. Тем не менее для нужд клеточной терапии в этих тканях находятся адекватные количества СК, даже учитывая, что с возрастом запас стромальных клеток значительно уменьшается. Так, при рождении в костном мозге человека на 10 тыс. стволовых кроветворных клеток определяется 1 стромальная клетка, у подростков это количество в 10 раз меньше, к пятидесятилетнему возрасту 1 стромальная клетка приходится на 500 тыс. стволовых кроветворных клеток, а к 70 годам - на 1 миллион стволовых кроветворных клеток [9].

Концепция мезенхимной стволовой клетки принадлежит отечественному ученому А.Я. Фриденштейну, который описал специфическую популяцию некроветворных клеток в строме костного мозга [12]. Эта популяция клеток хорошо адгезировалась на пластической поверхности субстрата во время культивирования, имела фибробластоподобную морфологию и давала рост колоний, в связи с чем была названа «колониеобразующими единицами фибробластов». Доминирующие же в костном мозге гемопоэтические стволовые клетки таким свойством не обладают. Принадлежность клеток в составе стволовой популяции к свойству адгезии к пластику представляется и сейчас одним из дифференциальных признаков между кроветворными и мезенхимными клетками. В экспериментах на животных было показано, что стромальные клетки и даже колонии, выращенные из одной такой клетки, могут превращаться в хондроциты, остеобласты и жировые клетки. Более 20 лет эта идея практически не развивалась, и только после того, как в 1999 году стромальные клетки были «переоткрыты» американскими учеными, началось стремительное накопление данных в области клеточной биологии с использованием прогрессивных исследовательских технологий [9, 13].

Обнаруженный и многократно подтвержденный научными исследованиями феномен пластичности мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) - так решено называть стволовые клетки тканевого происхождения — проявляется репрограммированием генной экспрессии и способностью ММСК переходить границы линий при трансплантации этих клеток в различные ткани организма [18, 19, 25, 34]. Оказалось, что ММСК как потомки скелетогенной мезенхимы могут дифференцироваться не только в остеобласты, хондроциты и адипоциты, но и в эндотелиальные и гладкомышечные клетки, нейроны и глиальные клетки, гепатоциты и др. клеточные типы [24, 41, 48]. Уже опубликованы данные о перспективности применения ММСК при лечении артритов, остеопороза, несовершенного остеогенеза, замещении костных дефектов, кардиомиопластике и сердечной недостаточности, дегенеративных заболеваниях нервной системы и пр. [2, 10, 14, 15,29, 31, 33]. ММСК, имплантированные на

поверхность разных матриц (гидроксиапатит, трикальцийфосфат) или использованные в виде моновоздействия, ускоряют формирование костей лицевого скелета и устраняют дефекты длинных костей больших размеров в экспериментальных системах у животных [23, 37, 46].

Однако свойства ММСК изучены ещё недостаточно. До сих пор отсутствует ясность в отношении иммунофенотипа ММСК, отражающего клеточные функции: гетерогенностью экспрессируемых поверхностных маркёров отличаются не только популяции ММСК, выделенные из разных источников, но и свежевыделенные клетки, а также клетки, подвергнутые разным способам культивирования, и при различных составах ростовых и дифференцировочных сред. По мнению одних исследователей, общими маркёрами, позволяющими идентифицировать клетки с мультилинейным дифференцировочным потенциалом, являются $SH2^+$ (CD 105), STRO-1 и CD116 [26, 41]. Другие считают, что фенотипические критерии, как и морфологическая характеристика популяции ММСК, не могут все-таки специфически идентифицировать мультипотентные клетки [1]. По их мнению, более полезным подходом является функциональный, т.е. определение способности ММСК к индуцированной дифференцировке in vitro и in vivo в костную или иную ткань.

Результаты экспериментальной трансплантации ММСК в область глубоких фуркационных дефектов (Fill) были недавно представлены N.Hasegawa с соавт. [28]. ММСК, полученные из гребешка подвздошной кости собак и подготовленные без использования морфогенных сред, были трансплантированы в зону глубоких дефектов тканей пародонта. Через 4 недели в декальцинированных образцах обнаружено почти полное восстановление объёма тканей опорного аппарата зуба с образованием корневого цемента, периодонтальной связки и альвеолярной кости. В остеобластах и остеоцитах вновь сформированной альвеолярной кости, в цементобластах и цементоцитах, покрывающих оголенную поверхность корня зуба, и фибробластах периодонтальной связки обнаруживался зеленый флюоресцентный белок, который был использован в качестве метки для отсроченной идентификации трансплантированных клеток. В ответ на дифференцировку в цементобласты и после прикрепления их к поверхности дентина, процесс линейного коммитирования ММСК не прекращался [28]. Если ММСК культивировать на поверхности блоков дентина, то они экспрессируют неколлагеновые костные белки - остеокальцин, остеопонтин, костный сиалопротеин, что подтверждает факт их прикрепления к корневой поверхности в ранних стадиях дифференцировки ММСК в цементобласты [27]. В процессе дифференцировки ММСК в цементобласты вдоль корневых поверхностей зубов они освобождают различные хемотаксические факторы, цитокины и факторы роста, приводящие к последовательному процессу регенерации тканей пародонта. Результаты иммуногистохимической оценки с использованием ядерного антигена пролиферирующих клеток показали, что ММСК находятся на разных стадиях дифференцировки, а также регенерировавшие и регенерируемые ткани пародонта содержат трансплантированные ММСК [28]. Однако некоторые дефекты восстановились посредством деятельности клеток из окружающих тканей сохраненного пародонта, а судьба трансплантированных в дефект ММСК так и осталась не выясненной. В этом контексте обращено внимание на тот факт, что клетки в ходе дифференцировки могут терять возможность продуцировать метку [38].

Судя по результатам современных исследований, реальную перспективу представляет аутологичная трансплантация ММСК, выделенных из белой жировой ткани гиподермы [48, 49]. Аутогенное происхождение ММСК снимает все этические и потенциальные иммунологические проблемы, а неограниченный источник клеток при относительной безопасности и малой травматичности вмешательства по их изоляции делает доступным использование современных клеточных технологий в практике.

После проведения экспериментальной работы на морских свинках по восстановлению больших сквозных дефектов челюстей с помощью аутогенных ММСК, изолированных из жировой ткани животных, и получения обнадёживающих результатов (в настоящее время данные обрабатываются) мы выполнили несколько хирургических вмешательств в клинике при тяжелом пародонтите, когда деструкция тканей пародонта достигала 65-80%. Изолирование жировой ткани у пациентов и подготовка васкулярно-клеточной фракции проводилась в Южно-Российском центре косметологии и пластической хирургии к.м.н. В.Б. Карпюком. Для этой цели использовалась модифицированная нами методика, разработанная P. Zuk с соавт. [49]. Аутотрансплантация клеточной фракции без предварительного культивирования клеток и в отсутствии морфогенных сред осуществлялась ex tempore в зону подготовленных пародонтальных дефектов (заявка на изобретение № 2006116152(017539), приоритет от 10.05.06г.)

Было отмечено увеличение скорости регенераторного процесса почти вдвое по сравнению с та-

ковой без трансплантации васкулярно-клеточной фракции. Мягкотканное зубодесневое прикрепление обнаруживалось уже к 30-40 суткам, в то время как в контроле - к 60-75 суткам. Сформированный регенерат был подвержен меньшей степени усадки (ретракции), чем это отмечалось при использовании мембранных барьеров без ММСК, в связи с чем мы наблюдали увеличение прироста тканей пародонта почти на треть от контрольного уровня вдоль оголенных корневых поверхностей зубов без формирования остаточных пародонтальных карманов. Процесс ретракции регенерата также, как и в контрольной группе, протекал более выражено по высоте, чем по ширине.

Наблюдаемое при этом почти полное замещение объемных дефектов кости в эксперименте и значительно поврежденных тканей пародонта в клинике после применения васкулярно-клеточной фракции позволяет сделать заключение о мощном стимулирующем эффекте трансплантированных клеток. Однако остаётся еще много нерешенных вопросов. Не определено, например, каково должно быть количество клеток для трансплантации (доза трансплантата), чтобы получить лечебный эффект. Какова дальнейшая судьба ММСК в организме реципиента? Действительно ли ММСК взрослых способны к трансдифференцировке in vivo или имеет место феномен слияния их с резидентными клетками и не прямой, а опосредованный стимулирующий эффект ММСК? Как регулируется скорость миграции резидентных клеток и чем детерминированы количественные характеристики пролиферации и дифференцировки ММСК в ходе регенераторного процесса?

Вместе с тем результаты первых исследований в части обнаруженного в эксперименте феномена «обкрадывания» (когда находящаяся несколько дистанцированно от дефекта кортикальная костная пластинка становится визуально тоньше) позволяют говорить не только о прямом стимулирующем воздействии трансплантированных клеток на процесс формирования органотипичного регенерата, но и не исключать индуктивного их влияния на резидентные клетки, отвечающие на такой сигнал изменением состояния рядом расположенной витальной кости. Для оценок качества конечно сформированного комплекса тканей пародонта под воздействием пересаженных ММСК необходимы более длительные наблюдения и детальные исследования.

Таким образом, применение клеточной терапии уже прочно вошло в арсенал эффективных подходов в пародонтологии и продолжает активно развиваться. Изучение поведения клеток и их взаимодействие с тканевым микроокружением непременно приведет к пониманию процессов активации регенерации, комплексного регулирования роста, дифференцировки и гибели клеток, а при появлении прогрессивных технологических достижений позволит создать для восстановления поврежденных тканевых структур удобно применяемые клеточные препараты или ткане-инженерные конструкты.

Литература

1. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками / Е.Б. Владимирская, О.А. Майорова, С.А. Румянцев, А.Г. Румянцев М. - Москва: ИД Медпрактика-М., 2005.
2. Воложин, А.И. Применение мезенхимальных стволовых клеток для придания остеоиндуктивных свойств имплантационным материалам / А.И. Воложин [и др.] // Стволовые клетки и перспективы их использования в здравоохранении: тез. докл. 5-ой конф. (Москва, 24-25 мая 2006г.) / ММА им. И.М. Сеченова. - Москва, 2006. - С. 40-41.
3. Заболевания пародонта / В.С. Иванов. - М.: МИА. 2001.
4. Молекулярная и клеточная биология линий эмбриональных стволовых клеток человека / СЛ. Киселев [и др.] // Молекулярная медицина. - 2006. - №2. - С. 29-37.
5. Стволовые клетки в современной медицине: настоящее и будущее / М.А. Пальцев [и др.] // Молекулярная медицина. - 2006. - №2. - С. 5-9.
6. Оценка эффективности новой нерезорбируемой ПТФЭ-мембраны при направленной регенерации тканей пародонта / М.Д. Перова [и др.] // Новое в стоматологии. - 2002. - №6 (105). - С.47-57.
7 Перова, М.Д. Исходы хирургического лечения пародонтита с применением остеозамещающих имплантационных материалов / М.Д. Перова // Новое в стоматологии. - 1999. -№4(74). - С.36-43.
8. Ткани пародонта: норма, патология, пути восстановления / М.Д. Перова. - М.: Триада Лтд., 2005.
9. Смирнов, В. Н. Восстановительная терапия будущего / В.Н. Смирнов // Врач и аптека XX века. - 2001. - №10 (72). - С. 28-30.
10. Стволовые клетки в лечении больных с инфарктом миокарда / А.Б. Смолянинов [и др.] // Молекулярная медицина. - 2006. - №2. - С. 61-65.
11. Фомичева Е.А. Профилактика и лечение рецессии тканей пародонта. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Ставрополь, 2005.
12. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники / А.Я. Фриденштейн, К.С. Лалыкина. - М.: Медицина, 1973.
13. Шубич, М.Г. На пути к открытию стволовых клеток костного мозга /М.Г. Шубич // Морфология. - 2001. - №1. -С.94-95.
14. Трансплантация аутологичных клеток костного мозга больным с сердечной недостаточностью: молекулярные механизмы и маркёры эффективности лечения / В.И. Шумаков [и др.] // Молекулярная медицина. -2006. - №2 - С. 54-61.
15. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infracted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution / I.M. Barbash [et al] // Circulation. -2003.-Vol. 108. - P. 863-868.

16. Biology of the periodontal connective tissues / P.M. Bartold, A.S. Narayanan. - Quint. Int., 1998.
17. Bassett, C.A. Environmental and cellular factors regulating osteogenesis/ C.A. Bassett // Bone Biodynamics / Frost H. (ed). - Boston: Little Brown, 1966. - P. 233-244.
18. Adipocytic cells cultured from marrow have osteogenic potential / J.H. Bennett [et al.] // J. Cell. Sci. - 1991. - Vol. 99.-P. 131-139.
19. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo/ C.R.R. Bjornson [et al.] // Science. - 1999. - Vol.283. - P. 534-537.
20. Boyne, P.J. Regeneration of alveolar bone beneath cellulose acetate filter implants / P.J. Boyne// J. Dent. Res. - 1964. - Vol. 43. - P. 827-834.
21. Chaudhary, L.R. Differential growth factor control of bone formation through osteoprogenitor differentiation/ L.R. Chaudhary, A.M. Hofmeister, K.A. Hruska // Bone. - 2004. -Vol. 34.-P. 402-411.
22. The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histologic analyses / D.L. Cochran [et al.] // J. Periodontol. - 2002. - Vol. 74. - P. 1043-1055.
23. Investigation of allogenic mesenchymal stem cell-based alveolar bone formation / I.J. De Kok [et al.] // Clin. Oral Implants Res. - 2003. - Vol.14. - P. 481-489.
24. Fischbach, G.D. Stem cells: science, policy and ethics / G.D. Fischbach, R.L. Fischbach // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol. 114. - P. 1364-1370.
25. Skeletal myogenic potential of human and mouse neural stem cells / R. Galli [et al] // Nat. Neurosci. - 2000. - Vol. 3. - P. 986-991.
26. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells / S. Gronthos [et al.] // J. Cell. Physiol. -2001.-Vol. 189.-P. 54-63.
27. Grzesik, W.J. Cementum and periodontal wound healing and regeneration / W.J. Grzesik, A.S. Narayanan // Crit. Rev. Oral Biol. Med. - 2002. - Vol.13. - P. 474-484.
28. Behavior of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells in periodontal defects / N. Hasegawa [et al.] // J. Periodontol. - 2006. - Vol. 77. - P. 1003-1007.
29. Isolated allogenic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone / E.M. Horwitz [et al] // Proc. Natl. Acad. Sci. - 2002. - Vol.99. - P. 8932-8937.
30. The effect of rhBMP-2 around endosseous implants with and without membranes in the canine model / A.A. Jones [et al.] // J. Periodontol. - 2002 - Vol. 77. P. 1184-1194.
31. Kan, I. Integral therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells / I. Kan, E. Melamed, E. Offen // Curr. Drug Targ. - 2005. - Vol. 6. - P. 31-41.
32. Karring, T. Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue / T. Karring, S. Nyman, J. Lindhe // J. Clin. Periodontol. - 1980. - Vol. 7. - P. 96-105.
33. Transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma during distraction osteogenesis / H. Kitoh [et al.] // Bone. - 2004. - Vol. 35. - P. 892-899.
34. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo / E. Lagasse [et al.] // Nutr. Med. - 2000. -Vol. 6. - P. 1229-1234.
35. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue / R.H. Lee [et al.] // Cell. Physiol. Biochem. - 2004. - Vol. 14. -P. 311-324.
36. Genomic alterations in cultured human embryonic stem cells / A. Maitra [et al.] // Nature Genetics. - 2005. - Vol. 37. - P. 1099-1103.
37. In vivo bone formation by human bone marrow stromal cells: effect of carrier particle size and shape / M.H. Mankani [et al.] // Biotechnol. Bioeng. - 2001. - Vol. 72. - P. 96-107.
38. Tracing transduced cells in osteochondral defects / T. Melbrandt [et al.] // J. Pediatr. Orthop. - 2003. - Vol. 23. - P. 430-436.
39. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey / S. Nyman [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 1982. - Vol. 9. - P. 257-265.
40. Stem cells pluripotency and transcription factor Oct4 / G.J. Pan [et al.] // Cell. Res. - 2002. - Vol. 12. - P. 321-329.
41. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M.F. Pittenger [et al.] // Science 1999. - Vol. 284. - P. 143-147.
42. Rasmussen, T.P. Embryonic stem cell differentiation: a chromatin perspective / T.P. Rasmussen // Reprod. Biol. Endocrinol. -2003. - Vol. 1. - P. 100-110.
43. Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with an enamel marix protein derivative / A. Sculean [et al.] // J. Periodontol. - 2006. - Vol. 77. - P. 1167-1172.
44. Tissue engineering. Applications in maxillofacial surgery and periodontics / Ed. by S.E. Lynch, R.J. Genco, R.E. Marx. - Chicago, Quint. Pub., 1999.
45. Factors influencing treatment outcomes in mandibular Class II furcation defects / Y.- P. Tsao [et al.] // J. Periodontol. - 2006.-Vol. 77.-P. 641-646.
46. Engineered allogenic mesenchymal stem cells repair femoral segmental defect in rats / H. Tsuchida [et al.] // J. Orthop. Res. -2003.-Vol. 21.-P. 44-53.
47. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded PTFE membranes in the treatment of infrabony defects/ G. Zucchelli [et al.] // J. Periodontol. - 2002. - Vol. 73. - P. 3-12.
48. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P.A. Zuk [et al.]//Mol. Biol. -2002 - Vol.13. - P. 4279-4295.
49. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for call-based therapies / P.A. Zuk [et al.] // Tissue Eng. - 2001.-Vol.7.-P. 211-226.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СОВРЕМЕННОЙ ПАРОДОНТОЛОГИИ

М.Д. ПЕРОВА, А.В. ФОМИЧЕВА, Е.А. МЕЛЬНИК, В.Б. КАРПЮК

В настоящем обзоре представлена эволюция развития методов клеточной терапии применительно к вопросам восстановления поврежденного опорного аппарата зуба. Возможности современных клеточных технологий по сравнению с другими методами лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта становятся практически безграничными после того, как в фокус внимания исследователей попали родоначальные стволовые клетки. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) демонстрируют высокие свойства пластичности. Приведены собственные предварительные экспериментальные и клинические результаты аутотрансплантации ММСК в область больших костных и пародонтальных дефектов.

Ключевые слова: клеточная терапия, барьерные мембраны, мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, органотипичный регенерат

CELLULAR TECHNOLOGIES IN MODERN PARODONTICS

PEROVA M.D., FOMICHEVA A.V., MELNIK E.A., KARPJUK V.B.

The present review is devoted to the evolution of cellular therapy in restoration of the damaged tooth support apparatus. Opportunities of the modern cellular technologies compared to the other approaches to the parodentium inflammatory-destructive diseases treatment become practically boundless since researchers focused on the parent stem cells. Multipotential mesenchymal stromal cells (MMSC) showed high plasticity. Authors presented native preliminary experimental and clinical data on autotransplantation of MMSC in zones of big bone and parodontal defects.

Key words: cellular therapy, barrier membranes, multipotentialmesenchymal stromal cells, organotypic reclaim

© Е.В. Фролова, 2006
УДК 616.12-008.46 (045)

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. РЕКОМЕНДАЦИИ 2005 ГОДА

Е.В. Фролова
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Несмотря на существование международных и национальных рекомендаций, для врача общей практики лечение сердечной недостаточности представляется сложной проблемой. И доктора, и пациенты часто не удовлетворены эффективностью лечения. Каковы причины не всегда успешной терапии и что важно для практики? Что нового появилось в 21 веке в лечении этого страдания?

Сердечная недостаточность (СН) является заключительной стадией так называемого сердечно-сосудистого континуума, который начинается с воздействия на миокард факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ремоделирование миокарда - основной процесс, включающий клеточные, молекулярные, генетические, интерстициальные изменения, которые клинически проявляются изменениями размера, конфигурации и функции сердца вслед за повреждением сердечной мышцы. Важно понимать, что дисфункция миокарда, возникшая в результате этих патологических процессов, может существовать бессимптомно, но требует терапии. Здесь заложена одна из причин неудач в лечении СН. К сожалению, мы начинаем действовать поздно, только в стадии клинических проявлений.

Клинические признаки сердечной недостаточности - одышка, задержка жидкости, слабость, тахикардия - достаточно характерны, однако их не всегда легко интерпретировать, особенно у пожилых пациентов. Учитывая высокую распространенность сердечной недостаточности у лиц старше 65 лет, отягощенность сопутствующими заболеваниями в этом возрасте, можно понять почему до сих пор распространены гипо- или гипердиагностические ошибки. Диагноз сердечной недостаточности, установленный при появлении симптомов, должен быть подтвержден объективными инструментальными и лабораторными исследованиями. Не все объективные методы являются определяющими в постановке диагноза, но обязательно должны быть выполнены электрокардиография, рентгеновское исследование грудной клетки, лабораторные гематологические тесты. Электрокардиография имеет низкую предсказательную ценность, однако, если электрокардиограмма (ЭКГ) пациента нормальна, с большой долей вероятности можно сказать, что сердечной недостаточности нет. В качестве рутинных тестов при подозрении на СН рекомендуется клиническое исследование крови, определение содержания в сыворотке электролитов, креатинина, глюкозы, активности аминотрансфераз. Дополнительно возможно оценить активность С-реактивного белка, специфических миокардиальных ферментов, содержание тиреотропного гормона [6].

В последнее время предложен тест для скринингового исследования на сердечную недостаточность. Европейское кардиологическое общество рекомендует при подозрении на СН определение содержания натрийуретического пептида (НУП) в крови [6]. Несколько клинических и эпидемиологических исследований подтвердили связь между ухудшением функции левого желудочка и подъемом концентрации в плазме крови НУП, в особенности предсердного, мозгового и их предшественника [2, 5]. Исследование 2004 года, проводившееся в трех странах, в том числе во Франции, показало высокую отрицательную предсказательную ценность

теста (97%), а также возможность его использования для выявления диастолической дисфункции и у асимптомных пациентов. Чувствительность теста составляет 76%, специфичность - 84% [2].

Удобство анализа (кровь можно брать у постели больного, независимо от приема пищи, хранить до 3 дней) позволяет широко использовать этот тест там, где он доступен.

Таким образом, предлагается абсолютно новый эффективный алгоритм диагностики - установив клинические признаки, заставляющие подозревать СН, определить содержание НУП; если результат положительный - провести трансторакальное допплеровское эхокардиографическое исследование. В противном случае обследование необходимо направить на установление других заболеваний. Показано также, что повышенное содержание НУП в крови коррелирует с частотой неблагоприятных исходов у больных с сердечной недостаточностью, развившейся после острого коронарного синдрома. Следовательно, определение натрийуретического пептида в крови больных сердечной недостаточностью является важным диагностическим и прогностическим шагом [5]. К сожалению, пока остается неясным, можно ли контролировать эффективность терапии с помощью анализа содержания НУП у пациента.

За последние десять лет взгляды на терапию СН претерпели значительные изменения. Сегодня перед лечащим врачом ставится цель не только добиться симптоматического улучшения, но сосредоточить усилия на предупреждении перехода асимптоматической дисфункции миокарда в клинически манифестную СН, замедлить ее прогрессирование и снизить смертность.

Современные подходы к лечению являются стратегическими и проявляют эффективность гораздо медленнее, чем прежние, симптоматические приемы лечения. Поэтому для каждого пациента необходимо установить долговременные стратегические и краткосрочные тактические цели. Мишенью терапии становятся нейроэндокринная и цитокиновая активация, задержка жидкости, почечная дисфункция. Комплекс мероприятий включает обучение пациентов и изменение образа жизни, фармакологическое лечение, использование механических приспособлений и хирургические вмешательства. Естественно, что клинические рекомендации не могут использоваться у всех пациентов, они варьируют в зависимости от индивидуальных характеристик пациента, а также от этиологии СН, ресурсов здравоохранения в различных областях и нашей страны, и Европы.

Профилактические стратегии включают не только устранение действия факторов риска, но и полноценное эффективное лечение самих сердечно-сосудистых заболеваний: своевременное раннее выявление и лечение ишемии и инфаркта миокарда, адекватную терапию гипертензии, коррекцию клапанных пороков.

Замедление прогрессирования дисфункции миокарда и перехода в клиническую картину СН достигается с помощью назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а пациентам, перенесшим инфаркт миокарда - бета-адреноблокаторов (уровень доказанности А).

Мероприятиями первой линии для лечения СН с клиническими проявлениями являются немедикаментозные вмешательства - обучение пациента и родственников, физические тренировки. Эффективность этих мер теперь доказана не только многочисленными зарубежными исследованиями, позволившими включить их в клинические рекомендации, но и российским проектом «ШАНС» [1], проведенном в 24 городах в течение 2003 года. Как было показано в мета-анализе McAlister в 2001 году, обучение пациента и семьи снижает риск смерти на 6 %, а риск повторной госпитализации на 23% [4]. Основные темы для бесед и занятий - это причина заболевания, диета с низким содержанием натрия, физические упражнения, препараты, время их приема и побочные эффекты, а также навыки самоконтроля.

Физические упражнения при сердечной недостаточности высоко эффективны (уровень доказанности В). Они улучшают периферическое кровообращение, подавляют нейрогуморальную активацию, повышают качество жизни. Больному в стабильном состоянии следует рекомендовать занятия аэробными упражнениями и всячески поощрять высокую двигательную активность. Исключены занятия соревновательными видами спорта и изометрические упражнения. С помощью тренировок можно достичь повышения функциональной активности, толерантности к физической нагрузке и работоспособности на 25% [6]. Очень эффективно использование интервальных тренировок, когда аэробная работа чередуется с паузами. В рекомендациях Европейского кардиологического общества указаны дозы и режим подбора физической активности [6]. На сайте Общества специалистов по лечению сердечной недостаточности (http//www.ossn.ru) опубликован проект национальных рекомендаций по физическим тренировкам для больных СН. Практическим врачам следует как можно быстрее преодолеть предубеждение и боязнь назначать физические упражнения пациентам,

поскольку уже давно доказана их безопасность и высокая эффективность [3].

Фармакологическое лечение начинается с назначения ИАПФ. Множество рандомизированных клинических испытаний доказало необходимость назначения ингибиторов АПФ не только с целью улучшения состояния, но и для замедления прогрессирования СН, снижения смертности независимо от функционального класса СН и выраженности клиники (уровень доказанности А). Однако до сих пор на практике врачи недостаточно часто назначают ингибиторы АПФ или назначают недостаточные дозы, меньше целевых. Начинается прием ИАПФ с минимально возможных доз, которые медленно повышаются до так называемых «целевых», эффективность которых была продемонстрирована в рандомизированных испытаниях. Регулярное наблюдение за функцией почек необходимо перед назначением ИАПФ, через 1-2 недели после каждого увеличения дозы, а затем через 3 и через 6 месяцев после начала приема препарата. Критический уровень креатинина в крови - 250 мкмоль/л [6].

Назначение мочегонных в случае задержки жидкости используется давно, как правило, это тиазидные или петлевые диуретики, или метолазон, который является мощным препаратом резерва. Однако в последние несколько лет для терапии декомпенсированной СН начато использование натрийуретического пептида незеритида. Эффекты этого препарата изучены не до конца, необходимо углубленное исследование, в том числе отдаленных последствий. Тем не менее закончившееся в 2004 году исследование FUSION показало высокую эффективность незеритида не только как мочегонного препарата, но также обладающего инотропной активностью, улучшающего функцию почек и снижающего смертность [7].

Бета-адреноблокаторы необходимы всем пациентам с легкой, средней и тяжелой степенью сердечной недостаточности ишемического и неишемического происхождения стабильного течения на фоне ИАПФ, диуретиков - уровень доказанности А, класс 1. Однако следует подчеркнуть неэффективность метопролола-тартрата, который не рекомендуется для лечения СН.

Предпочтение отдается пролонгированной форме метопролола. Кроме того, результаты исследования SENIORS продемонстрировали значительное снижение смертности у пожилых при использовании небиволола, что позволило добавить его к рекомендованным ранее бисопрололу, карведилолу и метопрололу. Повторный анализ данных проведенного ранее исследования SOLVD позволил также по-новому взглянуть на причину эффективности бета-блокаторов: комбинация с ингибиторами АПФ более эффективна, чем лечение препаратами каждого из этих классов в отдельности [6].

Изменились представления об эффективности антагонистов к рецепторам ангиотензина (АРА). Если раньше эти препараты рекомендовались как альтернатива ИАПФ с случае непереносимости последних, то сейчас, благодаря результатам исследования VAL-HeFT (валсартан при сердечной недостаточности), подчеркивается, что валсартан имеет такую же эффективность, как ИАПФ, влияя на смертность и количество госпитализаций, поэтому может назначаться и больным после инфаркта миокарда (уровень доказанности В, класс ПА). Добавление валсартана к терапии, в том числе включающей ИАПФ, если оставались жалобы и клинические проявления СН, значительно снижало смертность и улучшало качество жизни. В России валсартан разрешен к использованию (ДИОВАН, НОВАРТИС), а значит и мы имеем возможность влиять на качество жизни пациентов с клиническими признаками СН. Эффективность АРА была подтверждена также в исследовании CHARM, где сравнивался кандесартан с плацебо, и было достигнуто снижение госпитализаций. Таким образом, считается доказанным эффект только двух АРА для лечения СН: валсартана и кандесартана. Особо надо отметить значение правильных доз. И VAL-HeFT, и VALIANT (еще одно многоцентровое испытание эффективности валсартана с участием российских центров) показали, что именно высокие дозы влияют на смертность, количество госпитализаций и являются эффективными. В частности, рекомендуемая для валсартана доза - 160 и даже 320 мг в сутки (последняя в два приема). Обычная же дозировка этого препарата - 80-160 мг. Кстати, именно невысокие дозы, использованные в исследованиях ELITE, как теперь считают, стали причиной недостаточной эффективности лозартана в лечении больных СН и задержали применение этой группы лекарственных средств.

Еще одна новая рекомендация касается использования антагонистов альдостерона (АА) в качестве добавления к ИАПФ и бета-блокаторов у тяжелых больных с СН 3-4 функциональных классов (уровень доказанности В, класс рекомендаций I). Ранее считалось, что рецепторы к альдостерону есть только в почках. Теперь они обнаружены в миокарде и в эндотелии сосудов. АА подавляют ионообмен калия на натрий, снижают развитие фиброза в миокарде, обладают вазопротекторным и ремоделирующим действием. Спиронолактон уже давно применяется как мочегонное с калийсберегающим эффектом. Показатели эффективности терапии мочегонным средством включают увеличение диуреза в комплексе с другими препаратами на 20%, исчезновение чувства жажды, сухости во рту, пече-

ночного запаха изо рта, сохранение концентраций калия и магния.

В 80-е годы считалось, что одновременное применение ИАПФ и АА нецелесообразно, т.к. ИАПФ опосредованно ингибируют альдостерон (АТ). Однако существуют и другие пути образования АТ, они не контролируются ИАПФ. При длительном лечении происходит увеличение альдостерона в крови, поскольку включаются другие пути его образования, например, эндотелий. Двойное слепое исследование RALES показало достоверное снижение смертности, количества госпитализаций при применении низких (12,5-50 мг) доз спиронолактона, причем в течение трех лет наблюдения не возникало гиперкалиемии [6].

Исследование EPHESUS, в котором участвовало 6632 пациента со сниженной фракцией выброса левого желудочка, продемонстрировало снижение смертности на 15% при назначении в дополнение к ИАПФ антагониста альдостерона эплеренона. Однако существует несколько побочных эффектов, затрудняющих применение этих препаратов. Это болезненная гинекомастия, развившаяся у 10% участников исследования RALES и потребовавшая отмены спиронолактона, а также гиперкалиемия.

Антикоагулянтная терапия показана пациентам с СН NYHAIII-IV и фракцией выброса < 30% или аневризмой левого желудочка, или очень большим сердцем, пациентам с СН и фибрилляцией предсердий, предшествующими эпизодами эмболии или длительным постельным режимом. Аспирин является эффективным средством. Ингибируя циклооксигеназу, он тормозит синтез тромбоксана в тромбоцитах. К сожалению, одновременно нарушается синтез простациклина, а это снижает действие ИАПФ. Для дезагрегационного эффекта достаточно очень маленьких доз аспирина, до 75 мг/сут, причем в таком количестве он не оказывает влияния на синтез простациклина. Специальных исследований эффективности аспирина не проводилось, однако в сочетании с другими препаратами его действие у больных СН изучали (SAVE, SOLVD). С его помощью достигалось снижение риска инсульта на 56%, причем чаще у пациентов с низкой ФВ. Риск смерти снижался на 18%, частота внезапных смертей - на 22 %. Однозначного ответа, ослабляют ли малые дозы аспирина эффект ИАПФ, нет. В группе больных, перенесших ИМ, назначение аспирина более оправдано. Основная цель антикоагулянтной терапии - предупредить тромбоэмболические осложнения и не вызвать при этом тяжелых побочных эффектов в виде кровотечений. Для больных с фибрилляцией предсердий препаратом выбора является варфарин, в качестве альтернативы аспирину можно использовать клопидогрель. Следует помнить о возможных осложнениях со стороны желудочно- кишечного тракта и вовремя назначать больным гастропротекторы, отменив аспирин или заменив его клопидогрелем.

К механическим приспособлениям эффективным при лечении СН относятся имплантируемые кардиовертеры и кардиостимуляторы. Первые устанавливаются для лечения угрожающих жизни аритмий, являющихся причиной смерти половины больных с СН. Постоянная двухкамерная кардиостимуляция выполняется с целью восстановления синхронности сердечных сокращений у больных с блокадой ножки пучка Гиса. Это мероприятие улучшает состояние больных, повышает их функциональный статус и толерантность к физической нагрузке (уровень доказанности В). Ресинхронизирующая бивентрикулярная стимуляция может быть выполнена пациентам с уширением желудочкового комплекса более 120 мсек. Эта манипуляция оценивалась в двух крупных РКИ: CARE HF и COMPANION. Значительное снижение смертности (на 37 и 24% соответственно) у тяжелых больных с 3-4 функциональным классом СН было достигнуто с помощью такого вмешательства. К рекомендованным хирургическим методам лечения относятся пересадка сердца у тяжелых больных, реваскуляризация миокарда. Если трансплантация сердца или искусственное сердце кажутся в условиях Российского здравоохранения пока недостижимым мероприятием, то реваскуляризация выполняется довольно широко. Восстановление кровоснабжения миокарда позволяет улучшить его состояние и функцию, а, следовательно, эффективно воздействовать на СН.

Нет согласия в вопросе управления помощью и ее организации для больных СН. Предлагаются разнообразные схемы наблюдения больных не только врачом общей практики, но и специально подготовленной медсестрой, совместное ведение семейным врачом и кардиологом. Основная цель организационных мероприятий - снизить частоту госпитализаций, поскольку стационарное лечение больных СН очень дорого во всех странах. Оптимальной организацией следует считать ту, которая больше соответствует структуре первичной помощи в стране. Некоторые исследования свидетельствуют, что самым эффективным является наблюдение врача общей практики с периодическими консультациями кардиолога, а также сестринские клиники для больных СН. Однако самое существенное требование для эффективного лечения - четкие рекомендации для каждого этапа оказания помощи и доступность современных диагностических и лечебных методов.

Литература

1. Агеев, Ф.Т. Перспективы внедрения специализированных форм амбулаторного ведения больных с сердечной недостаточностью: структура, методика и предварительные результаты Российской программы «ШАНС» / Ф.Т. Агеев, Ю.В. Мареев, Е.М. Середенина, Ю.М. Беленков // Сердечная недостаточность. - Т.5, № 6. - С.268-272.
2. Андреев, Д.А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения // Лабораторная диагностика. - 2003. - №6. - www.ramld.ru.
3. Coats, J.S. Exercise Training in Chronic Heart Failure / J.S. Coats // E-Journal Cardiology in practice. - 2004. - Vol.1, №29. - www.escardio.org.
4. McAlister, F.A. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure / F.A. McAlister et al. //Am. J. Med. - 2001. - Vol. 110 (5). - P. 378-384.
5. Omland, T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / T. Omland, A. Persson, R. O'Brien et al. // Circulation. - 2002.- № 106. - P. 2913-2918.
6. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. Guidelines for the Diagnosis and treatment of heart failure: full text (update 2005). European Society of Cardiology: K. Swedberg as chairperson // European Heart Journal. - 2005. - www.escardio.org. / doi.10.1093 / eurheart / ehi 205.
7. Yancy, C.W. Decompensated Heart Failure: Is There a Role for the Outpatient Use of Nesiritide? / C.W. Yancy, J.C. Burnett, G.C. Fonarow, M.A. Silver // CHF. - 2004. - Vol.10 (5). - P. 230-236.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. РЕКОМЕНДАЦИИ 2005 ГОДА

Е.В. ФРОЛОВА

В статье представлены новые методы диагностики и лечения сердечной недостаточности, рекомендованные Европейским и Американским кардиологическими обществами. Анализируются причины неэффективной терапии больных СН в общей врачебной практике. В зависимости от возможных причин даются рекомендации по ведению больных, их обучению, фармакологическим и немедикаментозным мероприятиям.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, лечение и диагностика, клинические рекомендации

HEART FAILURE. GUIDELINES, 2005

FROLOVA E.V.

The aim of publication is to provide physicians with practical guidelines and new information for the diagnosis, assessment and treatment of heart failure. The last updated European and American guidelines briefly described. The recent evidences about natriuretic peptides usage in diagnostic screening and in emergency treatment included. Also the author tried to analyze the causes of ineffective care. Non - pharmacological management and pharmacological treatment of heart failure and the possible ways to organize care described with level of evidence provided.

Key words: heart failure, treatment and diagnostics, clinical guidelines

© Коллектив авторов, 2006
УДК616.24-007.271-036.12-06:[616.314.17-008.1+616.33]-092-036.1(045)

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРОДОНТОПАТИЙ И ГАСТРОПАТИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Е.П. Чумак, И.В. Козлова, Х.И. Гикошвили
Саратовский государственный медицинский университет

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространённых заболеваний человека. По оценкам ВОЗ, ХОБЛ занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности во всём мире и приводит к значительному экономическому и социальному ущербу [2, 9, 13]. ХОБЛ - системное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются не только органы дыхания, но и сердечно-сосудистая, мочевыделительная и пищеварительная система [13].

Интерес к механизмам развития патологии пародонта и желудка при ХОБЛ обусловлен тесной анатомической и функциональной взаимосвязью пищеварительной и дыхательной систем, общностью их иннервации, крово- и лимфообращения [5, 12]. Частота взаимосвязанных изменений в бронхо - лёгочном аппарате, гастродуоденальной зоне (ГДЗ) и ротовой полости составляет, по данным разных авторов, от 8,4 до 100% [2, 5, 13]. В то же время сведения о распространенности пародонтопатий и гастропатий при хронических заболеваниях органов дыхания противоречивы. Недостаточно полно раскрыты механизмы возникновения и прогрессирования патологии пародонта, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с ХОБЛ. Не однозначны сведения о роли Helicobacter pylori (Hp) в развитии пародонтопатий и гастропатий на фоне ХОБЛ, имеются данные, что у пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью при эрозивно-язвенных изменениях в ГДЗ Hp практически не обнаруживается [13]. Недостаточно изучено влияние особенностей терапии ХОБЛ на возникновение патологии пародонта и ГДЗ.

Целью настоящей работы является анализ частоты встречаемости, клинических особенностей патологии ротовой полости и гастродуоденальной зоны при ХОБЛ и некоторых механизмов их возникновения.

Материал и методы. Обследовано 86 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 37 до 79 лет. 46 больных имели средне-тяжелое течение ХОБЛ, 40 - тяжелое. Среди пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести были выделены две группы: первую составили больные, получавшие только бронхолитическую терапию (16 человек), вторую - 30 пациентов, которым помимо бронхолитической терапии назначались топические стероиды. У 40 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ применялись системные глюкокортикостероиды. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека.

Степень дыхательной недостаточности оценивали по данным пульсоксиметрии. При этом выделяли 3 степени дыхательной недостаточности по показателю сатурации кислорода (Sa02): I - Sa02 90-94%, II - Sa02 75-89%, III - Sa02 менее 75% [1].

Состояние пародонта оценивали клинически: при осмотре обращали внимание на цвет и целостность слизистой оболочки, наличие налета, отечность, кровоточивость десен, распространенность патологического процесса, подвижность зубов. При зондировании определялось наличие и глубина пародонтальных карманов, кровоточивость из них, проводилась индексная оценка состояния пародонта.

Диагностика кандидоза полости рта основывалась на выявлении культуры грибка при микроскопии налета с околозубных тканей, взятого натощак путем соскоба. Диагностически значимым было обнаружение большого количества (более 50 в поле зрения) бластных форм клеток и мицелия [11].

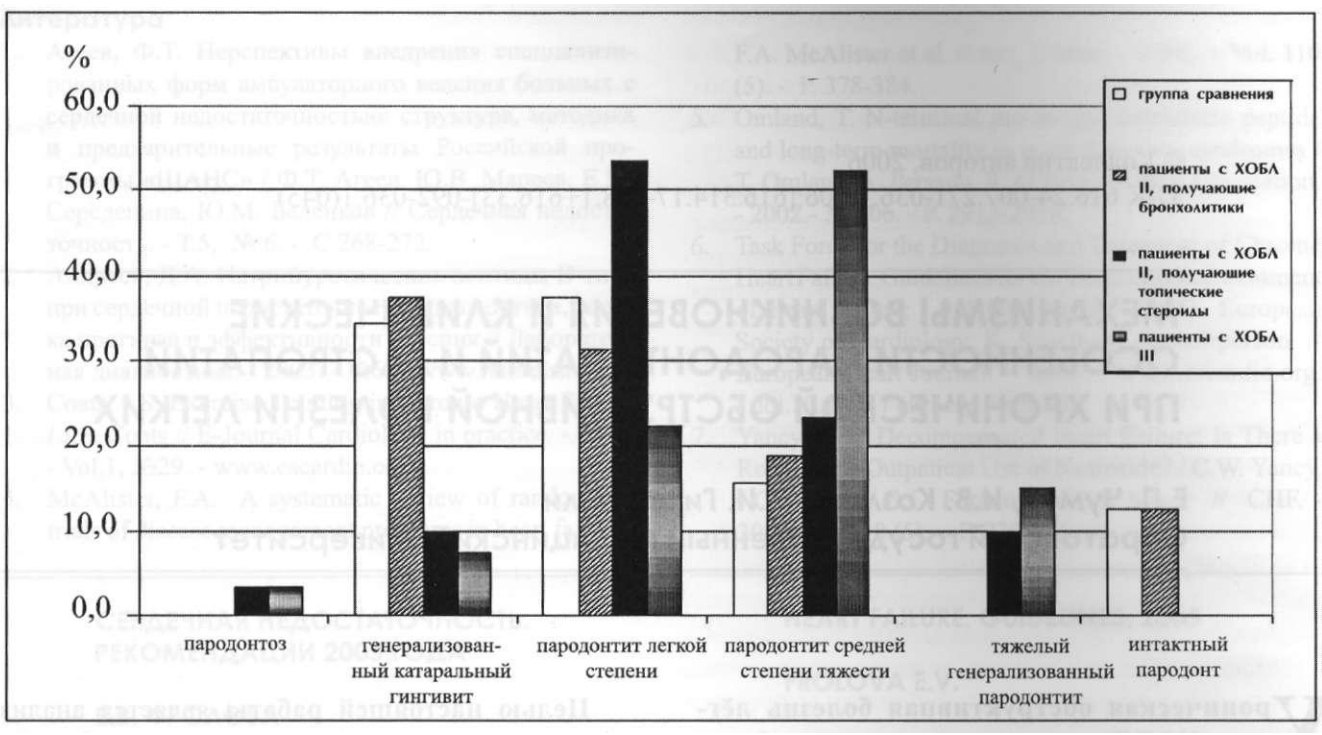


Рис. 1. Структура пародонтопатий при хронической обструктивной болезни легких.

Состояние костной ткани зубочелюстной системы оценивалось рентгенологически (по данным ортопантомографии). При этом определялись высота межзубных перегородок, степень и тип (горизонтальный или вертикальный) их резорбции, наличие очагов остеосклероза.

Всем пациентам проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной биопсией из антрального отдела желудка с последующим гистологическим и гистохимическим исследованием биоптатов. Для гистологических исследований полученные из биоптатов парафиновые срезы окрашивались гематоксилин-эозином и азур-эозином. Гистобактериоскопическим методом изучались мазки-отпечатки со слизистой оболочки пародонта и антрального отдела желудка, окрашенные по Романовскому-Гимзе для выявления Hp; степень обсеменения слизистой оболочки Helicobacter pylori подсчитывали количественно в 10 последовательных полях зрения. Выделяли 3 степени обсеменения Hp: I - до 20 микробных тел в поле зрения, II - от 20 до 50 микробных тел в поле зрения, III - более 50 микробных тел в поле зрения. Для определения уреазной активности в биоптатах использован стандартный набор для быстрого уреазного теста [6, 11].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью статистического пакета программ «MEDSTAT».

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости пародонтопатий при ХОБЛ представлена на рисунке 1.

Были диагностированы следующие изменения пародонта: пародонтоз выявлен у 2 пациентов (2,3%), генерализованный катаральный гингивит - у 12 (13,9%), хронический пародонтит легкой степени - у 30 (34,9%), 31 пациент (36,0%) имели средне-тяжелый пародонтит, 9 (10,6%) - тяжелый генерализованный пародонтит. Кандидоз полости рта обнаружен у 2 пациентов (2,3%), интактный пародонт - у 2 (2,3%). Таким образом, при ХОБЛ отмечается более частая, чем в группе сравнения, встречаемость пародонтоза и пародонтита. При этом у больных ХОБЛ средне-тяжелого течения чаще выявлялись катаральный гингивит и пародонтит легкой степени. При тяжелой ХОБЛ более 50% случаев составил средне-тяжелый и тяжелый пародонтит, то есть выявлялась корреляция между вариантом течения ХОБЛ и выраженностью изменений слизистой оболочки полости рта. Обращает внимание, что при ХОБЛ значительно реже, чем в группе сравнения, регистрировался интактный пародонт.

Структура гастропатий при ХОБЛ представлена на рисунке 2. Изменения слизистой оболочки ГДЗ при ХОБЛ выявлены в 100% случаев. Наиболее часто обнаруживался смешанный гастрит - у 46 пациентов (53,5%), реже наблюдался поверхностный - у 18 (21,0%) и атрофический -у 9 (10,5%) гастриты. У 10 пациентов (11,5%) выявлена пептическая язва ГДЗ (у 3 больных - язва желудка, у 7 - язва двенадцатиперстной кишки), у 3 пациентов (3,5%) обнаружены острые эрозии ГДЗ.

У больных ХОБЛ отмечалась более частая, чем

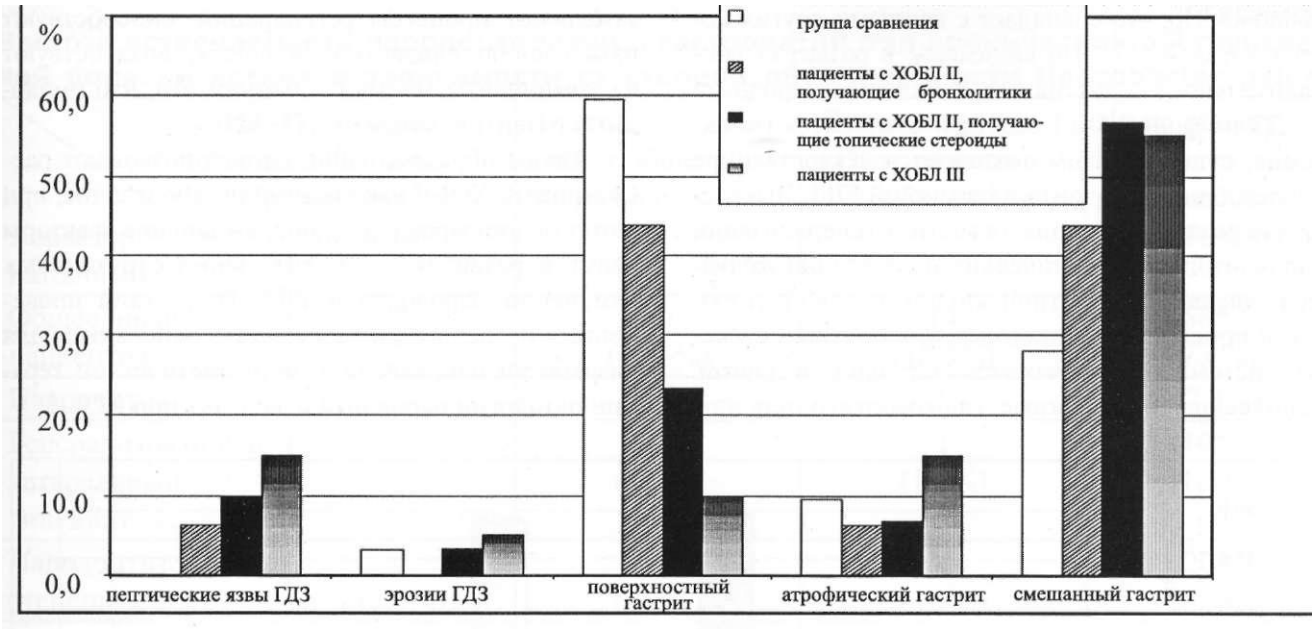


Рис. 2. Структура гастропатий при хронической обструктивной болезни легких.

в контрольной группе, встречаемость пептической язвы желудка. При этом преобладали пациенты с тяжелым течением болезни, получающие системные глюкокортикостероиды.

На рисунках 3 и 4 представлены распространенность и характер патологии пародонта и ГДЗ при ХОБЛ в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН). ДН I степени выявлялась у 27,9% пациентов, ДН II степени - у 72,1%. Отмечалась взаимосвязь между степенью дыхательных расстройств и выраженностью структурных повреждений пародонта и ГДЗ: при ДН II степени значительно чаще, чем при ДН I, выявлялся пародонтит среднетяжелой и тяжелой степени, несколько выше была распространенность пептической язвы. Интактный пародонт обнаруживался только при ДН I степени, а пародонтоз — при ДН П.

При оценке биоценоза слизистых оболочек полости рта и ГДЗ были получены следующие результаты. Нр выявлена у 28 пациентов (32,6%), из них в 4,7% случаев обнаружена I степень обсеменения, в 11,6% - II, в 16,3% - III степень. Таким образом, обсемененность слизистых оболочек Нр у пациентов с ХОБЛ меньше, чем в общей популяции, что соответствует приведенным выше литературным данным. У 2,3% больных обнаруживался кандидоз полости рта, при этом все случаи отмечены в группе, получающих топические стероиды. Кандидоз желудка выявлен не был.

В таблице представлены частота встречаемости пародонтопатий и гастропатий при ХОБЛ в зависимости от степени обсемененности Нр ротовой полости и желудка. Прослежена тенденция к нарастанию структурных изменений в тканях пародонта и ГДЗ с увеличением степени обсемененности слизистых оболочек Нр. Вместе с тем в группе пациентов, у которых не обнаружена Нр, отмечается преобладание пародонтоза, атрофического гастрита, пептической язвы желудка, что, вероятно, связано с участием других механизмов в развитии этих повреждений - таких как гипоксемия, нарушение микроциркуляции, воздействие глюкокортикостероидов на слизистую оболочку.

Результаты нашего исследования выявляют высокую частоту встречаемости патологии пародонта и ГДЗ на фоне ХОБЛ. Определена большая, чем в контрольной группе, распространенность кандидоза полости рта, пародонтоза, генерализованного пародонтита и эрозивно-язвенных изменений слизистой ГДЗ. Структурные изменения пародонта и желудка нарастают с увеличением тяжести течения ХОБЛ и степени дыхательной недостаточности, что указывает на значимую роль системной гипоксии в возникновении и прогрессировании пародонтопатий и патологии ГДЗ. В результате гипоксии активируются моноциты, макрофаги и нейтрофилы, происходит выработка провоспалительных цитокинов периферическими тканями, что способствует развитию и прогрессированию воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений [5, 7, 13]. В механизме повреждения тканей под влиянием гипоксии отмечают важную роль иммунной системы, которая реагирует на любое стрессовое воздействие, в том числе ишемию [7, 8, 13].

У пациентов с ХОБЛ обнаруживается незначительная степень обсемененности слизистых

оболочек Нр, что совпадает с данными других исследователей [13]. По-видимому, в развитии воспалительно-деструктивных изменений пародонта и ГДЗ на фоне ХОБЛ ведущей становится гипоксемия; существенным оказывается лекарственное повреждение пародонта и слизистой ГДЗ. Выявлена значимая корреляция тяжести и генерализации пародонтопатий, пептических изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки, с одной стороны, и приема ингаляционных и, в большей степени, системных глюкокортикостероидов, с другой. Топические и системные глюкокортикостероиды замедляют процессы регенерации, способствуют изъязвлению слизистых оболочек, воздействуют на компоненты местного иммунитета, что приводит к развитию кандидоза [1, 12].

Таким образом, наши данные позволяют рассматривать ХОБЛ как системное заболевание, при котором универсальные повреждающие факторы ведут к развитию воспалительно-деструктивных изменений пародонта и ГДЗ. Результаты проведенных исследований могут стать основанием для разработки направленной патогенетической терапии патологии пародонта и желудка при ХОБЛ.

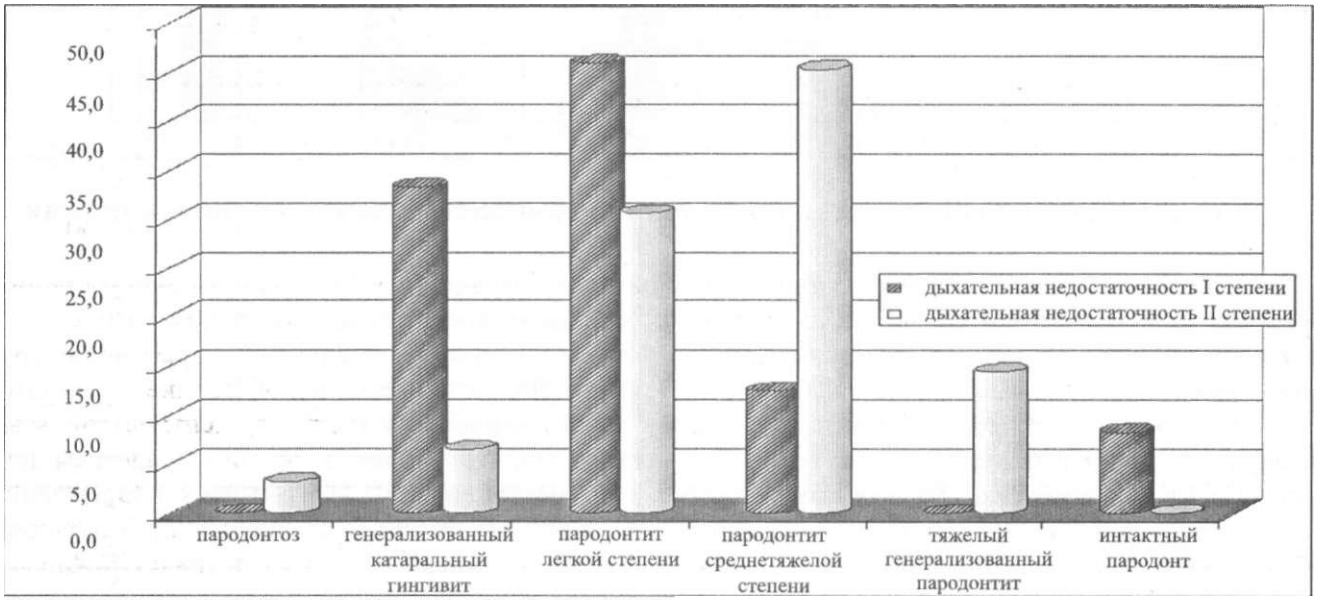


Рис. 3. Структура пародонтопатий при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени дыхательной недостаточности.

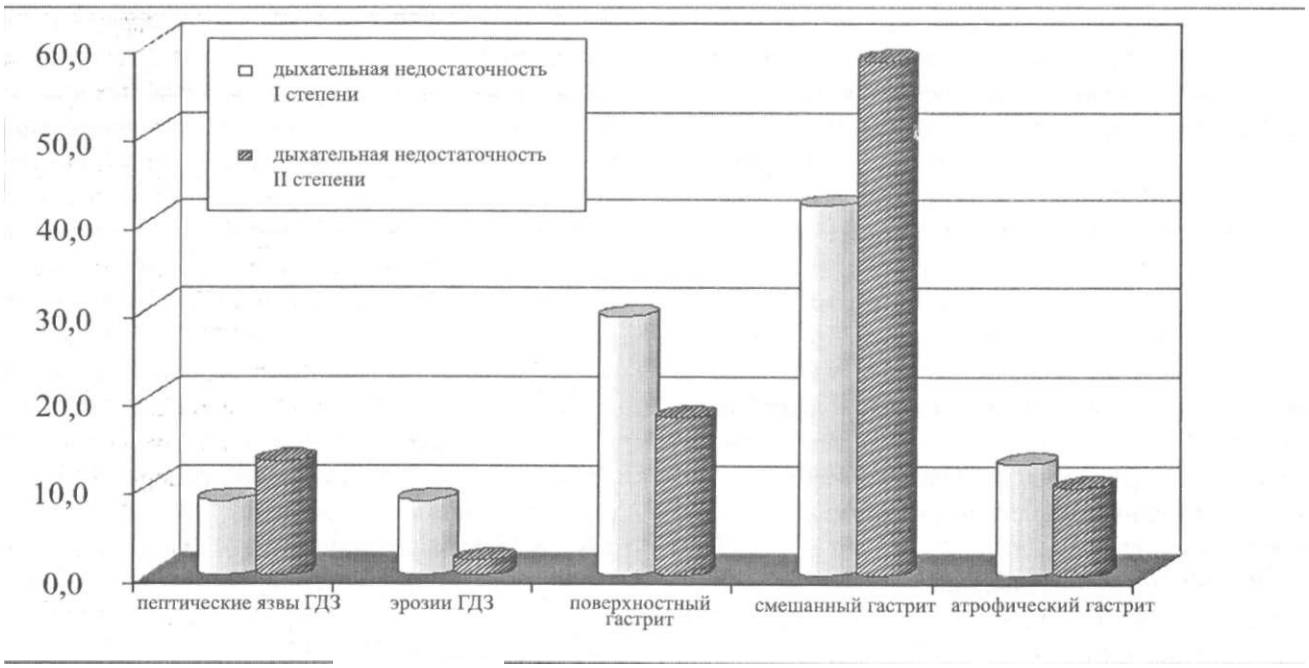


Рис. 4. Структура гастропатий при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени дыхательной недостаточности.

Таблица

Частота встречаемости пародонтопатий и гастропатий при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени обсемененности Helicobacter pylori

\. Обсемененность \ . Нр Характер патологии \^	I степень, п (% от общего числа больных)	II степень, п (%от общего числа больных)	III степень, п (%от общего числа больных)	Нр не обнаружена, п (%от общего числа больных)
Общее число пациентов	4 (4,7%)	10 (11,6%)	14 (16,3%)	58* (67,4%)
Пародонтоз	-	-	-	2 (2,3%)
Генерализованный катаральный гингивит	-	1 (1,2%)	1 (1,2%)	10* (11,5%)
Пародонтит легкой степени	2 (2,3%)	4 (4,7%)	4 (4,7%)	20* (23,3%)
Пародонтит среднетяжелой степени	1 (1,2%)	3 (3,5%)	4 (4,7%)	23* (26,7%)
Тяжелый генерализованный пародонтит	-	2 (2,3%)	5 (5,7%)	2 (2,3%)
Интактныи пародонт	1 (1,2%)	-	-	1 (1,2%)
Пептическая язва ГДЗ	-	1 (1,2%)	3 (3,5%)	6* (7,0%)
Эрозии ГДЗ	-	1 (1,2%)	-	2 (2,3%)
Поверхно стный гастрит	1 (1,2%)	1 (1,2%)	6 (7,0%)	10 (П,5)
Смешанный гастрит	3 (3,5%)	7 (8,1%)	5 (5,7%)	31* (36,0%)
Атрофический гастрит	-	-	-	9* (10,5%)

Примечание: **** - достоверное (p<0,05) отличие от показателей в группе сравнения.***

Выводы

1. Воспалительные и дегенеративные изменения пародонта у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких определялись в 98% случаев. При этом у 81,5% пациентов диагностирован хронический пародонтит разной степени тяжести, у 13,9% - генерализованный катаральный гингивит, у 2,3% - пародонтоз.

2. Патология гастродуоденальной зоны на фоне хронической обструктивной болезни легких выявлена в 100% случаев, из них 15% составили эрозивно-язвенные поражения. В 85% случаев определялись различные морфологические варианты хронического гастрита.

3. В возникновении патологии пародонта и ГДЗ существенное значение имеет тканевая гипоксия. Выраженность структурных изменений пародонта и гастродуоденальной зоны коррелирует с уменьшением сатурации кислорода.

4. Степень обсемененности Helicobacter pylori слизистых оболочек пародонта и ГДЗ у больных ХОБЛ меньше, чем в контрольной группе.

5. Применение ингаляционных и системных глюкокортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких может рассматриваться как независимый фактор риска возникновения и прогрессирования пародонтопатий и гастропатий.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Одышка: механизмы развитая, оценка и лечение. / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Пособие для врачей. - М., 2002. - 234 с.
2. Бернаржевская, Т.В. Система внешнего дыхания и патология желудочно-кишечного тракта у больных хроническим бронхитом / Т.В. Бернаржевская // 5 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. -М., 1995.-С. 34-35.
3. Бирг, НА Хронические неспецифические заболевания лёгких и галродуоденальные язвы при их сочетанном течении / НА Бирг//Тер. архив.- 1991.-№7.-С. 147-152.
4. Кирсанов, А.И. Оценка состояния внутренних органов у больных пародонтитом / А.И. Кирсанов, ИА. Горбачева, ЛА. Николаева и др. // Стоматология. - 1991. - №5. - С. 32-34.
5. Корабельникова, Д.И. Бронхиальная астма и топутствующие заболевания органов пищеварения / Д.И. Корабельникова, А.Г. Чучалин // Пульмонология. - 2002. - № 5 . - С . 87-92.
6. Крылов, АА Язвенная болезнь в сочетании с другой патологией. Клинические проявления, течение, терапия / АА Крылов //Тер.архив.-1992.-№2.-С. 121-124.
7. Крылов, АА. К проблеме сочетаемости заболеваний / АА. Крылов // Клин. мед. - 2000. - №1. - С. 56-58.
8. Немецкая, Т.Н. Влияние сопутствующей соматической патологии на тяжесть деструктивных изменений в пародонте /Т.П. Лемецкая//Прс>блемь1нейросгоматологии и стоматологии. -1997. -№2. - С . 26-28.
9. Маев, И.В. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе лёгких / И.В. Маев, Л.П. Воробьёв, ГА. Бусарова // Пульмонология. - 2002. - №4. - С. 85-92.
10. Погромов, А.П. Гипоксический фактор и его значение в формировании гжггродуоденальньк заболеваний / А.П. Погромов, АВ. Лашкевич // Клин. мед. -1996. - №1. - С. 3-7.
11. Кузьмина, Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Под ред. Э.М. Кузьминой. - М., 1999.
12. Фёдорова, ТА. Состояние желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хроническими обструкгивными болезнями лёгких / ТА Фёдорова, Л.Ю. Спирина, Н.Е. Чернеховская, Т.Д. Канарейцева и др. // Клин. мед. - 2003. - № 10 . - С . 31-34.
13. Чернеховская, Н.Е. Системная патология при хронической обструкгивной болезни легких / НЕ. Чернеховская, ТА. Федорова, В.Г. Андреев, М.М. Кириллов. - М., 2005. -192 с.
14. Чучалин, АГ. Хронические обструкгивные болезни лёгких / АГ. Чучалин // Федеральная программа. - М., 1999.

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРОДОНТОПАТИЙ И ГАСТРОПАТИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Е.П. ЧУМАК, И.В. КОЗЛОВА, Х.И. ГИКОШВИЛИ

Проведена оценка частоты встречаемости, клинических особенностей патологии пародонта и гастродуоденальной зоны при хронической обструкгивной болезни легких, изучены некоторые механизмы их возникновения. Применены клинический, морфологический,эндоскопический,рентгенологический методы, пульсоксиметрия. Выявлена высокая частота пародонтопатий и гастропатий на фоне хронической обструкгивной болезни легких. Определена большая, чем в контроле, распространенность кандидоза полости рта, генерализованного пародонтита, эрозивно-язвенных изменений слизистой гастродуоденальной зоны. Установлено, что в развитии патологии пародонта и гастродуоденальной зоны существенное значение имеет тканевая гипоксия. Применение ингаляционных и системных глюкокортикостероидов становится независимым фактором риска возникновения и прогрессирования пародонтопатий и гастропатий при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пародонтопатий, гастропатий, гипоксия, глюкокортико стероиды.

THE MECHANISMS OF APPEARANCE AND CLINICAL FEATURES OF PARODONTOPATHIA AND GASTROPATHIA WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

CHUMAC E.P., KOZLOVA I.V., GIKOSHVILI H.I.

There were estimated frequency of meeting, clinical features of parodont and gastrointestinal pathology with chronic obstructive lung disease, some mechanisms of appearance were investigated. There were applied clinical, morphological, endoscopical, X-ray methods, pulse oxymetry. High frequency of parodontopathia and gastropathia with chronic obstructive lung disease was revealed.There was defined that the candidiasis of mouth cavity, generalized paradontitis, erosioulcerous changes in mucosa of gastrointestinal zone more spread then in the control group. We determined that the tissue hypoxia has vital importance in progress of parodont and gastrointestinal pathology. The application of inhaled and systemic glucocorticosteroids becomes independent risk factor of beginning and progressive of parodontopathia and gastropathia with chronic obstructive lung disease.

Key words: chronic obstructive lung disease, parodontopathia, gastropathia, hypoxia, glucocorticosteroids.

© Н.М. Бурдули, А.Ю. Цкаева, 2006
УДК 616.248-085: 615.366.15

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТНОЙ АУТОГЕМОТЕРАПИИ НА ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Н.М. Бурдули, А.Ю. Цкаева
Северо-Осетинская государственная медицинская академия

На фоне общего снижения иммунитета и аллергического воспаления бронхов при бронхиальной астме (БА) колонизация трахеобронхиального дерева патогенной и условно-патогенной микрофлорой часто приводит к инфекционным осложнениям в виде хронического бронхита, что особенно характерно для больных с тяжелым течением БА. **В** связи с этим нами был изучен микробный пейзаж трахеобронхиального дерева у больных БА и способы его коррекции. Мы применили метод компонентной аутогемотерапии (КАГТ), разработанный на кафедре пульмонологии факультета последипломного образования СОГМА и заключающийся в комплексном лечении с использованием инъекций аутокрови в смеси с новокаином, глюкокортикостероидным препаратом и антибиотиком (табл.1). Метод безопасен, прост в применении, не требует специальной аппаратуры и приспособлений, экономически оправдан и доступен как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Целью нашего исследования было изучение влияния КАГТ на состав микрофлоры дыхательных путей у больных бронхиальной астмой.

Материал и методы. Для решения поставленных задач было обследовано и проведено лечение 109 больных бронхиальной астмой. В соответствии с общепринятой классификацией больные были разделены на две группы:

Первая группа (I)- 56 больных инфекционно-зависимой БА (ИзБА)

Вторая группа (II)- 53 больных атопической БА (АБА)

Контрольную группу составили 153 больных тех же патогенетических вариантов БА, сопоставимых с основными группами по возрасту, полу и течению заболевания, но получавших только базисную терапию без включения КАГТ. Вконтроле также были выделены две подгруппы: K^t (45 больных ИзБА), $K^п$ (41 больной АБА). Средний возраст обследованных составил 37,2±1,14 года с колебаниями от 16 до 73 лет.

Микробиологическое исследование бронхиального секрета проводилось в динамике: до лечения, а также перед выпиской из стационара. Этиологически значимой считали концентрацию микроорганизмов, равную или превышающую 106 микробных клеток в 1 мл мокроты. Подобное исследование проводилось в динамике и у всех больных контрольных подгрупп, не получавших КАГТ.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного обследования инфекция в содержимом бронхов была выявлена у 100% больных ИзБА и у 84% - АБА. (табл. 2).

Ведущее этиологическое значение во всех группах больных имел пневмококк, высеваемость которого составила 41,2% в виде монокультуры и в микробных ассоциациях. Грамотрицательная флора определялась в 29,3% случаев. При этом чаще всего встречались нейссерии (49,0%). Грибы рода Candida высевались в 21,8% случаев - преимущественно у больных ИзБА.

У большинства больных БА в обеих группах обострение воспалительного процесса в бронхах поддерживалось присутствием ассоциаций бактерий (73%), у остальных 27% - моноинфекцией.

Структура микробного спектра контрольных подгрупп соответствовала таковой в трех основных группах.

В результате использованного лечения с применением КАГТ во всех группах отмечена устойчивая тенденция к увеличению числа больных с отсутствием роста флоры дыхательных путей к концу лечения (табл. 3).

Таблица 1

Состав лекарственной смеси при КАГТ

	Аутокровь (10 мл)	1% раствор новокаина (5 мл)	Преднизолон (15-30 мг)	Дексаметазон (2-4 мг)	Антибиотик (суточная доза)
Легкая степень БА	+	+	+		+
Средне-тяжелая БА	+	+		+	+
Тяжелая степень БА	+	+		+	+

Таблица 2

Состав микрофлоры бронхиального секрета у больных БА

\. Кол-во \чбольных Вид \. возбудителя	I (п=56)	II (п=53)	Ki (п=45)	K2 (п=41)	Всего:
Пневмококк	41	29	39	21	130
Стрептококк	4	2	3	1	10
Стафилококк	6	4	5	3	18
Гемофильная палочка	10	-	8	-	18
Нейссерии	18	9	17	6	50
Кишечная палочка	4	-	7	-	11
Клебсиелла	6	1	5	2	14
Протей	4	-	3	-	7
Синегнойная палочка	1	-	2	-	3
Кандиды	27	16	20	11	74
Итого:	121	61	109	44	335

В структуре микробного пейзажа трахеобронхиального дерева лидирующее значение по-прежнему имели микробные ассоциации (47,3%), но было отмечено уменьшение их количества у больных всех обследуемых основных групп. Претерпел изменения в результате лечения и состав ассоциаций, которые в большинстве случаев стали двучленными и чаще включали условно патогенные микроорганизмы (золотистый и эпидермальный стафилококки и нейссерии). В составе ассоциации в 38,3% случаев, как и до лечения, преобладал пневмококк (82,14%). Монокультуры в 41,8% случаев были представлены пневмококком. Второе место по частоте обнаружения заняла грамотрицательная флора, третье - грибы рода Candida.

Изучение изменений состава микрофлоры по группам в процессе лечения показало, что наиболее выраженной она оказалась во II группе, где роста микрофлоры после лечения не наблюдалось в 68,7% случаев. В этой группе больных отмечено статистически достоверное снижение высеваемости пневмококков, нейссерии и грибов рода Candida ($p<0,01$).

Таблица 3

Динамика состава микрофлоры бронхиального секрета у больных БА до и после лечения

\. Группы ^^больных Вид \. возбудителях^	I (п=56)	II (п=53)	- Ki (п=45)	Кг (п=41)	Всего:
Пневмококк	41/20	29/7	39/27	21/16	130/70
Стрептококк	4/1	*21-*	3/2	1/-	10/5
Стафилококк	*61-*	*41-*	5/1	3/1	18/2
Гемофильная палочка	10/-	-	8/1	-	18/1
Нейссерии	18/7	9/2	17/15	6/3	50/27
Кишечная палочка	4/-	-	7/2	-	11/2
Клебсиелла	6/2	*11-*	5/3	2/1	14/6
Протей	4/1	-	3/1	-	7/2
Синегнойная палочка	1/-	-	*21-*	-	3/-
Кандиды	27/3	16/-	20/14	11/3	74/20
Итого:	121/34	61/-	109/66	44/24	335/124

Примечание: в числителе - количество больных до лечения, в знаменателе - после лечения.

В первой группе больных с ИзБА динамика была не столь выраженной хотя и достоверной ($p<0,05$). Данная закономерность, вероятно, связана с большим числом больных, имеющих тяжелое течение заболевания В контрольных подгруппах также наблюдалось снижение высеваемости микрофлоры, но различия были статистически недостоверны ($p>0,05$).

Заключение. У больных БА в составе микрофлоры трахеобронхиального дерева при поступлении в стационар лидирующее место занимал пневмококк (38%). Количество микробных ассоциаций преобладало над монокультурами (65% против 35%). Ассоциации в основном были представлены двумя-тремя возбудителями бактериальной и бактериально-грибковой природы. У больных, прошедших курс КАГТ в комплексе с базисной терапией, обсемененность дыхательных путей различными микроорганизмами после лечения была достоверно ниже, чем в контроле, что позволяет рекомендовать метод для профилактики инфекционных осложнений при бронхиальной астме.

Литература

1. Федосеева, Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеева. - СПб, 1996.-Т.2.-С. 5-12.
2. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин. - М., 1997.-Т.1.-С. 343-357.
3. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention / National Heart, Lung and Blood Institute. Publication number 95 - 3659, 1995. - 176 p.

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТНОЙ АУТОГЕМОТЕРАПИИ НА ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

INFLUENCE OF COMPONENT AUTOHEMOTHERAPY ON MICROBIAL POPULATION OF THE RESPIRATORY TRACT IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

Н.М. БУРДУЛИ, А.Ю. ЦКАЕВА

BURDULI N.M., TSKAYEVA A.J.

Изучено влияни! компонентной аутогемотерапии на состав микрофлоры дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА). Обследовано 109 больных Б А основных патогенетических вариантов: инфекционно-зависимого (ИзБА) и атопического (АБА).

Выявлено, что у больных БА в составе микрофлоры трахеобронхиального дерева лидирующее место занимал пневмококк (38%). Количество микробных ассоциаций преобладало над монокультурами (65% против 35%). Ассоциации в основном были представлены двумя-тремя возбудителями бактериальной и бактериально-грибковой природы. У больных, прошедших курс КАГТ в комплексе с базисной терапией, обсемененность дыхательных путей различными микроорганизмами была достоверно ниже, чем в контроле, что позволяет рекомендовать метод для профилактики инфекционных осложнений при бронхиальной астме.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аутогемотерапия, микробиологический спектр

Influence of component autohemotherapy on structure of respiratory tract microflora in patients with bronchial asthma (BA) was investigated. 109 patients with B A main pathogenetic forms: intrinsic (IA) and atopic asthma (AA) were examined.

Pneumococcus evidently dominated in respiratory tract microflora of BA patients (38 %). Microbial associations prevailed over monocultures (65 % against 35 %). Associations included two or three main pathogenic organisms of the bacterial or bacterial-fungoid nature. Patients undergone KAGT combined with basic therapy demonstrated considerably lower contamination of the respiratory tract by various microorganisms in comparison with controls that allows to recommend the above mentioned method for prevention of infectious complications in B A patients.

Key words: bronchial asthma, autohemotherapy, microbiological spectrum

© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.12-008.3132 : 615.015 (045)

ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ НИБЕНТАНОМ И ПРОПАФЕНОНОЛЛ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

А.Л. Хохлов [1] А.Ю. Малыгин[1] С.Р. Давлетов [1] Ю.О. Демьянкова [2]
[1] Ярославская государственная медицинская академия
[2] Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «Российские железные дороги»

Наиболее распространенными видами суправентрикулярных аритмий, с которыми приходится иметь дело на практике врачам скорой медицинской помощи и отделений реанимации и интенсивной терапии, являются пароксизмальные формы фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий (ТП). Несмотря на то, что сами по себе ФП и ТП редко приводят к жизнеугрожающим осложнениям, они является независимым фактором повышения риска смерти у различных категорий сердечно-сосудистых больных. Учитывая неблагоприятное влияние ФП и ТП на гемодинамику, качество жизни и отдаленный прогноз, решение о восстановлении синусового ритма является оптимальным в лечении таких больных. К сожалению, восстановить синусовый ритм и сохранить его в течение длительного времени после любого вида кардиоверсии возможно лишь в части случаев.

Быстрое восстановление синусового ритма, безусловно, показано в тех случаях, когда пароксизм ФП или ТП вызывает выраженные нарушения гемодинамики: снижение систолического артериального давления (АД) менее 90 мм рт. ст., увеличение частоты сердечных сокращений больше 150 уд. в 1 минуту, провоцирует декомпенсацию СН (отек легких и др.), развитие острого коронарного синдрома или недостаточность мозгового кровообращения. Во всех этих случаях рекомендуется электрическая кардиоверсия.

В большинстве случаев эпизоды ФП и ТП не сопровождаются выраженными нарушениями гемодинамики, поэтому решение о целесообразности восстановления синусового ритма приходится принимать индивидуально в зависимости от наличия сопутствующей патологии и возможной причины нарушения ритма. Согласно международным [14] и отечественным [1] рекомендациям, считается нецелесообразным восстановление синусового ритма в тех случаях, когда длительность ФП или ТП превышает 1 год, имеются значительная дилатация предсердий (например, передне-задний размер левого предсердия больше 4,5-5,0 см), тяжелое поражение сердца (выраженная систолическая дисфункция левого желудочка) или дисфункция синусового узла, а также при частых пароксизмах или небольших сроках сохранения синусового ритма после предыдущих кардиоверсии. Нецелесообразно восстанавливать синусовый ритм у больных с указаниями на тромбоэмболические осложнения в анамнезе. [1,2, 14].

Фармакологическая кардиоверсия является более доступной, чем электрическая, поскольку не требует специального оборудования и навыков медицинского персонала. Основываясь на анализе результатов рандомизированных исследований, эксперты ACC/AHA/ESC (2001) [14] рекомендуют использовать в первую очередь такие ААП, как амиодарон, дофетилид, ибутилид, пропафенон, флекаинид и хинидин, эффективность которых считается доказанной. Также признается эффективность дизопирамида и прокаинамида при внутривенном введении у больных с недавно возникшими ФП и ТП. Проведенные исследования в течение последних 10-20 лет в области антиарит-

мических средств оказали существенное влияние на терапию аритмий. Применяемые в клинической практике более 20 лет препараты III класса: амиодарон, дофетилид и соталол оказались эффективными при лечении суправентрикулярных аритмий [15,16,19,20]. Установлено, что замедление ритма под влиянием этих ААП происходит за счет увеличения длительности потенциала действия клеток синусового узла вследствие подавления калиевого тока задержанного выпрямления - IK [18,19]. К препаратам, избирательно удлиняющим потенциал действия, уменьшающим амплитуду калиевого тока замедленного выпрямления кардиомиоцитов, относится и нибентан - оригинальный отечественный антиаритмический препарат III класса, синтезированный в научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте - НИ ХФИ (Москва) [5-13].

Цель исследования: проведение сравнительного анализа клинической эффективности и безопасности антиаритмических препаратов III класса Нибентан® и Пропанорм® при восстановлении синусового ритма у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий на раннем госпитальном этапе.

Материал и методы. Проанализировано 23 случая введения нибентана у 13 мужчин и 10 женщин в возрасте от 38 до 67 (в среднем 52,3±7,3) лет и 21 случай применения пропафенона у 8 мужчин и 10 женщин в возрасте от 39 до 73 (в среднем 54,7±6,1) лет. У 38 пациентов документирована фибрилляция предсердий, у 6 - трепетание предсердий, с продолжительностью пароксизмов не более 48 часов (в среднем 27,1±5,2 часа). По основному заболеванию пациенты распределились следующим образом: ИБС диагностирована у 7, у 13 пациентов заболеваний выявлено не было и фибрилляция предсердий была расценена как идиопатическая, у двоих больных при обследовании были выявлены заболевания щитовидной железы с тиреотоксикозом легкой степени, у 1 пациента ХОБЛ средней степени тяжести (табл. 1). Введение нибентана проводилось по следующей схеме: 10 мг нибентана в 20 мл физиологического раствора внутривенно в течение 5 минут, при неэффективности первого введения через 20 минут препарат вводили повторно по такой же методике. При восстановлении синусового ритма или удлинении интервала QT более 500 мс введение препарата прекращали. Пропафенон назначали однократно в дозе 600 мг перорально. Все больные находились под мониторным контролем ЭКГ и артериального давления в условиях реанимационных отделений. У пациентов с повышенным риском тромбоэмболии и с наличием ИБС в анамнезе (п=31) проводилась предшествующая ангикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с ФП и ТП

	Нибентан	Пропафенон
Количество пациентов	23	21
Возраст	52,3 ±7,3	54,7±6,1
Фибрилляция предсердий	19	19
Трепетание предсердий	4	2
Основние заболевание:		
ИБС	7	8
ХОБЛ	1	2
Узловой зоб	2	3
Идиопатические ФП и ТП	13	8

Таблица 2

Эффективность нибентана

Доза, мг	Схема введения, мг	Количество введений	Востановление синусового ритма	Эффективность, %
10	10	14	12	52,2
20	10+10	9	6	26,1
Всего		23	18	78,3

Результаты и обсуждение. Нибентан в дозе 10 мг однократно был введен 14 пациентам, синусовый ритм восстановился у 12 (52,2%) (табл. 2). Двум пациентам повторно препарат не вводился ввиду появления проаритмического эффекта. Введение нибентана в общей дозе 20 мг оказалось эффективным у 6 (26,1%) больных из 9. Таким образом, общая эффективность препарата составила 78,3%.

При пароксизмальной форме ФП синусовый ритм был восстановлен у 14 пациентов (73,7%) из 19. В 2 случаях наблюдался рецидив ФП в течение 20 минут, что было расценено как неэффективность лекарственного средства. У пациентов с трепетанием предсердий восстановление синусового ритма отмечено в 4 случаях (100%). При мониторировании АД у 1 пациента отмечалось снижение АД более чем на 30% от исходного, что потребовало однократного введения глюкокортикоидов (преднизолон 90 мг внутривенно).

Купирование пароксизма мерцательной аритмии нибентаном в дозе 10 мг наступило в среднем через 5,3±0,47 минут. При повторном введении восстановление синусового ритма происходило на 38,3±5,28 минуте. При трепетании предсердий требовалось однократное введение препарата во всех случаях, синусовый ритм восстановился на 6,2±5,11 минуте.

Действие нибентана проявилось у всех пациентов (100%) в виде уменьшения частоты сердечных сокращений. Появление желудочковых комплексов (одиночных, парных) в виде блокады правой или левой ножки пучка Гиса отмечено у 9 пациентов (39,13%).

Продолжительность интервала PQ после введения нибентана составила в среднем 192±21 мс, у 1 больного длительность интервала превысила 220 мс. Значимого влияния препарата на длительность комплекса QRS отмечено не было - 92±8 мс до введения препарата, 96±13 мс после восстановления синусового ритма. Признаки абберации проведения в желудочковых комплексах отсутствовали. Отмечалось влияние препарата на удлинение интервала QT и QTc, который после восстановления синусового ритма составил: QT до 461±39,1 мс, QTc до 491,8±37,8 мс (p=0,036). Наибольшее значение интервала QT после введения нибентана достигло 680 мс.

Среди побочных явлений нибентана отмечались как внекардиальные, так и кардиальные эффекты. Внекардиальные были отмечены у 19 пациентов (82,6%) в виде металлического привкуса или жжения языка, першения в горле, чувства «прилива» к лицу и кистям рук. Они появлялись на 2-4 мин и сохранялись до окончания введения препарата. Среди кардиальных эффектов отмечено развитие аритмогенного действия в виде возникновения одиночных, парных и групповых желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.Суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась у 12 больных (39,13%) после восстановления синусового ритма, короткие пробежки желудочковой тахикардии на фоне введения препарата и после восстановления синусового ритма отмечены у 9 пациентов (39,13%). Длительность желудочковых нарушений ритма составила от 47 мин до 48 часов и наблюдалась преимущественно у 5 пациентов с ранее диагностированной ИБС. Подобные нарушения ритма были описаны и в других исследованиях [13]. Развития пароксизмов желудочковой тахикардии типа "torsade de pointes" зафиксировано не было, несмотря на то, что удлинение интервала QTc является специфическим эффектом антиаритмических препаратов III класса и частота развития torsades de pointes при их применении составляет 3-15% [17].

Пропафенон в дозе 600 мг однократно назначали 21 пациенту с давностью пароксизмального нарушения ритма от 3 до 42 часов (21,15±2,3 часа). Синусовый ритм восстановился у 17 пациентов с фибрилляцией предсердий (89,47%) и у 1 из 2 больных с трепетанием предсердий. В среднем, восстановление синусового ритма произошло через 96,6±Ц,3 мин (от 40 до 200 мин). Таким образом, общая эффективность пропафенона составила 85,71%, что соответствует данным, полученным в исследовании «ПРОМЕТЕЙ».

Продолжительность интервала PQ после введения пропафенона составила в среднем 187±16 мс. Значимого влияния препарата на длительность комплекса QRS отмечено не было - 89,2±7,4 мс до приема и 82,4±13 мс после восстановления синусового ритма в желудочковых комплексах без признаков аберрации проведения. Отмечалось значимое влияние на удлинение интервала QT и QTc, который после восстановления синусового ритма составил 448±27,3 мс и 468,8±40,8 мс соответственно. Наибольшее значение интервала QT составило 672 мс.

Среди побочных явлений пропафенона также отмечались внекардиальные и кардиальные эффекты. Внекардиальные отмечены у 1 пациента (4,76%) в виде появления сухости и онемения во рту. Эффекты проявлялись через 30-40 мин после приема препарата и длились в течение суток. Побочное действие расценено как клинически не значимое. Среди кардиальных побочных эффектов отмечено развитие выраженной артериальной гипотензии у 1 пациента (4,76%) после восстановления синусового ритма на фоне ранее не диагностированного синдрома слабости синусового узла.

Таким образом, несмотря на высокую антиаритмическую активность нибентана при лечении мерцательной аритмии и трепетания предсердий, значительная частота аритмогенных эффектов в виде суправентрикулярных и желудочковых аритмий у пациентов, в том числе с ИБС, требует тщательного мониторного контроля и наблюдения в течение длительного времени после введения. Именно аритмогенный эффект нибентана ограничивает его широкое использование. В то же время возможность перорального приема пропафенона, простота дозирования, короткий временной интервал до наступления эффекта делает возможным применение препарата при оказании помощи больным ФП и ТП.

Выводы

1. Пропафенон (пропанорм) и нибентан проявили высокую антиаритмическую активность в рекомендуемых дозах при лечении фибрилляции и трепетании предсердий.

2. Особенностью препаратов является быстрое наступление положительного эффекта, при этом более высокий риск развития проаритмических эффектов в виде развития пароксизмов желудочковой тахикардии зафиксирован у нибентана.

3. Нибентан ввиду своей высокой антиаритмической активности может быть рекомендован для лечения фибрилляции и трепетания предсердий только в условиях стационара под мониторным ЭКГ-контролем, применение пропафенона возможно на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи.

Литература

1. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение). - 2005.
2. Дощицин, В Л. Купирование и предупреждение пароксизмальных аритмий сердца / ВЛ. Дощицин // РМЖ. -2003. -Т.11,№19.
3. Дощицин, ВЛ. Неотложная помощь больным с нарушениями сердечного ритма / В Л. Дощицин, Е.В. Чернова // Российский кардиологический журнал. - 1996. - № 6. - С. 13-17.
4. Изучение отрицательного хронотропного действия нового отечественного антиаритмического препарата Ш класса нибентана в предсердиях млекопитающих в условиях in vitro и in vivo / В.В. Федоров, О.Ф. Шарифов, Л В. Розеншграух [и др.] // Кардиология. - 2000. - № 2. - С. 3747.
5. Каверина, Н.В. Сравнительное изучение электрофизиологических механизмов антиаритмических препаратов Ш класса кардиоциклида, нибентана и соталола на фоне экспериментального инфаркта миокарда и симпатической стимуляции / Н.В. Каверина, В.В. Лысковцев, Е.П Попова // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2003 -Т. 65, №1.-С. 27-33.
6. Клиническое изучение нибентана -нового антиаритмического препарата Ш класса Сообщение 3: эффективность нибентана у больных с желудочковыми нарушениялш ритма, аритмогенные эффекты / И.Н. Меркулова, А.Э. Тарарак, КЛ. Кстким [и др.] // Кардиология. -1997.- №4. - С. 3-15.
7. Клиническое изучение нибентана - нового антиаритмического препарата Ш класса. Сообщение 2: эффективность препарата у больных с сутфавентрикулярныгми нарушениями ритма / МЛ. Руда, И.Н. Меркулова, А.Э. Тарарак [и др.] // Кардиология. -1996. -№ 6. - С. 428435.
8. Клиническое изучение нового антиартпмического препарата Ш класса нибентана. Сообщение I: исследование переносимости /МЛ. Руда, И.Н. Меркулова, А.Э. Тарарак [и др.] // Кардиология. -1995. - № 5. -С. 4-15.
9. Новый антиаритмический препарат Ш класса Фармакологические свойства и электрофизиологические механизмы / Н.В. Каверина, В.В. Лысковцев, СВ. Соколов, Е.П. Кищук // Вестник аритмологии. -1998. - № 9. - С. 3942.
10. Первый опыт изучения в клинике электрофизиологических и антиаритмических эффектов препарата нибентана у больных с пароксизмальными тахиаритмиями / Е.Б. Майков,СЛ.Голицын, МЛ.Руда [идр.] //Кардиология. -1995.-№5.-С. 10-18.
11. Сулимов, В А. Медикаментозная терапия мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) / В.А Сулимов, Е.И. Карамышева // Materia medica -1998. - №4. - С. 68-77.
12. Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового алгоритмического препарата нибентан (экспфиментальное исследование) / Л.В. Розеншграух, Е.П. Анюховский, Г.Г. Белошапко [и др.] // Кардиология. -1995. -№5.-С. 25-36.
13. Эффективность антиаритмического препарата Ш класса нибентана у больных с фибрилляцией предсердий / СВ. Попов [и др.] // Вестник аритмологии. - 2003.- № 31. - С. 10-14.
14. ACC / AHA / ESC Guidelines for the Management of Patients wthAtrialFibrillation//JACC.-2001.-VoL38, №4.-P.3842.
15. Camm, AJ. Sotalol for supraventricular tachycardias / AJ. Camm, Paul Vmce // Am. J. Cardiol. - 1990. - №2. - P. 67 A -73 A
16. Campebell, TJ. Intravenous sotalol for the treatment of atrial fibrilMonaixi flutter a^ercat1^ Campebell, Ш Morgan//Br.HeartJ.-1985.-№54.-R86-90.
17. Faber, T.S. Drug-induced torsade de pointes. Incidence, management and prevention /T.S. Faber, M. Zehender, H. Just //Drug Saf-1994. -№11(6).-P. 463476.
18. Hondeghem, L.M. Effacacy and safety of intravenous sotalol for termination of paroxysmal supraventricular tachycardia / L.M. Hondeghem, A Gorgels //Am J. Cardiol. -1991. - № 68. - P. 3540.
19. Katrisis, D. New class 1П antianhythmic drags / D. Katrisis, A. J. Camm //Eur. Heart J.-1993. -Vol.41,№2.-P. 54-66.
20. The Carcйac Arrhythmias Suppresion Trial Investigators (CAST) //NEnglJ. Med. -1989. - Vol. 321. - P. 406412.

ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ НИБЕНТАНОМ И ПРОПАФЕНОНОМ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

А.Л. ХОХЛОВ, А.Ю. МАЛЫГИН, С.Р. ДАВЛЕТОВ, Ю.О. ДЕМЬЯНКОВА

Проанализировано 23 случая введения нибентана и 21 случай применения пропафенона (Пропанорм®) - антиаритмических препаратов III класса у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий для восстановления синусового ритма в условиях реанимационных отделений под мониторным контролем ЭКГ и артериального давления.

Пропафенон и нибентан проявили высокую антиаритмическую активность. Особенностью препаратов является быстрое наступление положительного эффекта, при этом более высокий риск развития проаритмических эффектов в виде развития пароксизмов желудочковой тахикардии зафиксирован у нибентана. Нибентан ввиду своей высокой антиаритмической активности может быть рекомендован для лечения фибрилляции и трепетания предсердий только в условиях стационара под мониторным ЭКГ-контролем. Применение пропафенона возможно на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, нибентан, пропафенон

PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION TREATMENT WITH NIBENTANE AND PROPAFENONE: THE COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY

KHOKHLOV A.L., MALYGIN A.J., DAVLETOV S.R., DEMJANKOVA J.O.

23 cases of nibentan administration and 21 cases of propafenone (Propanorm®) application for sinus rhythm recovery in patients experiencing paroxysm of atrial fibrillation were analysed in resuscitation department under conditions of ECG monitoring and blood pressure control.

Propafenone and nibentan have shown high antiarrhythmic activity. Preparations were characterized by fast positive response. Thus, nibentan demonstrated higher risk of proarrhythmic effects as ventricular tachycardia development. In view of high antiarrhythmic activity nibentan can be recommended for treatment of atrial fibrillation only in intensive care unit and under ECG monitoring. Pre-admission application of propafenone is permissible.

Key words: atrial fibrillation, nibentan, propafenone

О С И. Горбунова, М.Е. Евсевьева, 2006
УДК 616.12-008.331.1:616.12-008:616-007.17:616-053.82

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

С И. Горбунова, М.Е. Евсевьева
Ставропольская государственная медицинская академия

Известно, что при АГ поражение органов-мишеней, в первую очередь сердца, является важным клиническим и прогностическим фактором заболевания. На современном этапе достаточно подробно изучены особенности ремоделирования сердца при АГ с учетом некоторых особенностей её течения - наличия метаболического синдрома, показателей суточного профиля АД. Влияние же на поражение сердца конституционально-наследственных особенностей организма, в частности ДСТ, остается не исследованным до настоящего времени [4]. **Учитывая широкую распространенность ДСТ в общей популяции, указанный аспект проблемы представляется весьма актуальным.**

Цель работы - изучить у лиц молодого возраста влияние ДСТ на особенности АГ и поражение сердца как органа-мишени.

Материал и методы. Из молодых пациентов (возраст от 18 до 29 лет), поступивших на обследование в городскую клиническую больницу №3 г. Ставрополя в связи с повышением АД, по результатам фенотипического анализа методом сплошной выборки сформированы 2 группы: 1 группа АГ с ДСТ - 51 человек, среднее число стигм 7,2±0,6, 2 группа АГ без ДСТ - 16 человек, среднее число стигм 2,6±0,3.

Критерии включения: отсутствие у пациента на момент исследования сопутствующих острых или обострения хронических заболеваний, наличие, по данным СМАД, среднесуточного АД более 125/80 мм рт. ст. и/или среднедневного ДАД более 90 мм рт. ст., и/или индекса времени (ИВ) более 25% [5].

Критерии исключения: получение в процессе обследования результатов, свидетельствующих о наличии вторичного характера АГ, а также гипертензии «белого халата» (ГБХ).

В процессе проведения фенотипического анализа учитывались критерии классификаций, принятых на симпозиуме, посвященном проблеме врожденной дисплазии соединительной ткани (Омск, 1990), а также Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов (1990). Наличие 1-3 стигм дизэмбриогенеза расценивалось как допустимая норма, 4-5 стигм - как умеренная ДСТ и наличие 6 и более стигм как выраженная ДСТ. Внешний фенотип оценивался согласно модифицированной фенотипической карте, включающей более 60 показателей [8].

При проведении обследования особое внимание обращали на данные ЭхоКГ по выявлению признаков ДСТ сердца и сопоставляли их с результатами фенотипического анализа. Для изучения влияния ДСТ сердца на его ремоделирование при АГ у изученного контингента были отобраны мужчины в возрасте 20-25 лет с одинаковым по продолжительности анамнезом, из которых сформированы сопоставимые группы: 1 группа АГ с ДСТС - 37 человек, среднее число стигм 6,9±1,1; 2 группа: АГ в изолированном виде (без ДСТ сердца) - 11 человек, среднее число стигм 2,3±0,6. Из 37 больных первой группы ПМК выявлен у 11, АРХ - у 5, их сочетание - у 19, аневризма МПП в сочетании с ПМК - у 2. Контрольная группа сформирована в количестве 10 человек (4 мужчины, 6 женщин, средний возраст - 22,5±2,1 года) по следующим критериям: наличие допустимого числа стигм дизэмбриогенеза, отсутствие дисрегуляции АД по результатам традиционного измерения АД и показателям СМАД.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием современных версий компьютерных программ (Microsoft Excel), с помощью пакетов прикладных программ БИОСТАТ. Выборочные параметры представлены в виде М±т. Для проверки нулевой гипотезы анализ полученных данных проводился с использованием критерия Шапиро-Уилки (нормальность распределения признаков), двухвыборочного критерия Стьюдента (значимость различий между независимыми группами), критерия согласия $\%^2$ (значимость различий относительных величин). Различия считали достоверными при 0,95 уровне вероятности безошибочного суждения.

Результаты. Данные анализа суточного профиля АД у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией, по данным СМАД, в зависимости от наличия или отсутствия ДСТ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные показатели СМАД у молодых больных артериальной гипертензией

Показатели СМАД		1 гр.: АГсДСТ(п=51), число стигм 7,2±0,6			2гр.: АГбез ДСТ(п=16), число стигм 2,6±0,3			Контрольная группа (п=10)		
		Сутки	День	Ночь	Сутки	День	Ночь	Сутки	День	Ночь
Среднее АД (мм рт. ст.)	САД	135,5±7,1	140,9±8,1	119,9±11,4	138,2±4,2	142,9±4,2	121,8±9,7	117,7±12,1	119,3±10,2	107,4±9,5
	ДАД	80,8±9,2	85,9±9,7	56,2±4,6	83,7±7,0	87,8±9,3	69,1 ±6,8*	69,3±6,4	72,2±4,6	58,7±5,7
Индекс времени артериальной гипертензии (%)	САД	24,7±5,88	31,8±3,9	12,9±2,8	29,2±7,9	33,0±7,7	23,3±2,1**	3,2±1,1	3,6±0,6	0
	ДАД	21,6±3,5	24,3±5,3	17,8±2,2	26,2±9,4	28,6±5,2	21,8±2,4*	2,1±0,3	2,7±0,5	0
Вариабельность (мм рт. ст.)	САД	11,3±1,6	9,5±0,8	9,4±1,2	10,6±0,4	10,1±1,1	8,6±1,3	9,5±1,2	9,9±0,6	8,3±0,5
	ДАД	8,8±0,7	6,8±0,4	7,5±1,3	8,7±0,5	8,1 ±0,2	7,4±0,2	8,2±1,4	9,3±0,1	7,9±1,6
Суточный индекс (%)	САД	14,1±3,8	-	-	15,2±1,1	-	-	15,2±2,6	-	-
	ДАД	19,6±6,5	-	-	20,7±2,3	-	-	18,9±5,1	-	-
Величина утр-го подъёма (мм рт.ст.)	САД	38,6±4,5	-	-	40,8±3,9	-	-	22,8±3,2	-	-
	ДАД	32,5±2,6	-	-	31,8±1,8	-	-	17,8±4,6	-	
Скорость утр-го подъема (мм /час)	САД	13,7±0,4	-	-	10,5±2,7	-	-	1,6±1,4	-	-
	ДАД	12,2±0,4	-	-	8,5±1,2	-	-	1,1 ±0,7	-	-

* - р < *0,05;* ** - *р < 0,01 по сравнению с первой группой.*

Таблица 2

Суточный ритм АД у молодых больных АГ с учетом ДСТ

Тип суточного ритма	1 гр.: АГсДСТ (п=51)	2гр.: АГбезДСТ (п=16)	Контрольная группа (п=10)
«Овер-дипперы»	11 (21,6%)	1 (6,3%)**	2 (20%)
«Дипперы»	33 (64,6 %)	9 (56,3 %)	8 (80%)
«Нон-дипперы»	7(13,7%)	6(37,4%)**	-

р < 0,01 по сравнению с первой группой.

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ и СМАД при АГ с учетом ДСТС (М±ш)

Показатели	1 гр.: АГсДСТС (п=37)	2гр.: АГ без ДСТС (п=11)	Контрольная группа (п=10)
КСР лж, см	3,52±0,31	3,32±0,44	2,81±0,32
КДР лж, см	5,33±0,52	4,92±0,39	4,71±0,41
ЛП, см	4,21±0,38*	3,82±0,26	3,23±0,28
ПЖ, см	1,93±0,02	1,7±0,15-	1,7±0,18
ПП, см х см	3,3±0,4х4,6±0,5	3,2±0,3х4,6±0,5	3,3±0,2х4,0±0,4
МЖП, см	0,84±0,09	0,76±0,08	0,72±0,06
ЗСЛЖ	0,94±0,07	0,89±0,05	0,85±0,05
ФВ, %	60,2 ±5,4	60,7±0,42	64,3±0,67
Среднее САД 24 мм рт. ст.	134,7±5,8	139,1±6,1	117,7±12,1
Среднее ДАД 24 мм рт. ст.	82,6±4,3	84,0,7±2,2	69,3±6,4

**** - p<0,05 по сравнению с группой контроля.***

Видно, что суточный профиль АД у больных первой группы по некоторым показателям отличался от таковых второй группы. В целом, у больных с АГ и ДСТ средние показатели САД и ДАД в течение всего времени наблюдения (суток, дня и ночи) были несколько ниже, чем в группе пациентов с АГ без ДСТ.

Индексы времени артериальной гипертензии САД и ДАД (ИВСАД и ИВДАД) в группе больных АГ с ДСТ были несколько ниже по сравнению с соответствующими показателями в группе пациентов с АГ без ДСТ. Вместе с тем, в указанных двух группах описанные параметры были однозначно ниже, чем в контрольной группе.

Скорость утреннего подъема в группе больных с повышенным АД и ДСТ оказалась выше по сравнению с этим показателем у пациентов с АГ без ДСТ на 23, 4%.

Вариабельность, суточный индекс, величина утреннего подъема в исследуемых группах не превышали нормативных данных. Однако величина утреннего подъема АД была несколько выше во второй группе, чем в группе больных АГ с ДСТ.

Анализ суточного ритма АД (табл.2) у больных с гипертензионным синдромом в сочетании с ДСТ показал, что 33 больных из 51 имели сохраненный суточный ритм, 11 - чрезмерное снижение АД и 7 больных - недостаточное снижение АД ночью. Среди пациентов с повышенным АД, но без ДСТ у 9 из 16 был нормальный суточный ритм, у 1 - чрезмерное ночное снижение АД и у 6 пациентов - недостаточное ночное снижение АД. То есть наличие ДСТ у молодых больных АГ приводит к достоверному увеличению числа лиц с чрезмерным ночным снижением АД и уменьшением количества пациентов без падения АД ночью.

Таким образом, большинство основных показателей суточного мониторирования АД (средние показатели САД и ДАД за все временные интервалы, индекс времени артериальной гипертензии по САД и ДАД, показатели утренней динамики АД) у молодых больных с изолированной АГ оказались выше по сравнению с группой пациентов с АГ и ДСТ. То есть пациенты с АГ и ДСТ характеризовались более мягким течением АГ.

Анализ результатов эхокардиографии у молодых больных в зависимости от наличия или отсутствия ДСТ представлен в таблице 3.

Видно, что конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) составил в первой группе наблюдения 3,52±0,31 см, во второй - 3,32±4,4 см, что на 25,1% (р<0,05) и 17,8% (н/д) больше по сравнению с группой контроля. Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) в обеих группах больных также больше, чем в контроле, причем в группе пациентов с ДСТ и АГ этот показатель максимальный. По размерам левого предсердия (ЛП) получена достоверная разница между группой пациентов со смешанной патологией ДСТ и АГ и контролем, которая составила 31,3% (р<0,05). ЛП у пациентов с изолированной АГ также отличалось тенденцией к увеличению размеров по сравнению с контрольной группой. По правым камерам сердца и таким показателям как толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого предсердия (ЗСЛЖ) и фракция выброса (ФВ) различий

между группами не выявлено.

Обсуждение. Представленные выше данные о частом выявлении ДСТ у молодых больных с признаками АГ подтверждают сведения [6,7] о возможности повышения АД при ДСТ. Хотя до недавнего времени принято было считать, что молодые люди с признаками ДСТ обычно склонны к гипотензивным реакциям вплоть до пресинкопальных и синкопальных состояний.

Следует подчеркнуть, что у всех изученных нами больных вторичный характер АГ исключался как с эндокринологических, так и почечных позиций (УЗИ почек, УЗДГ сосудов почек, креатинин крови и др.). Среди реальных патогенетических предпосылок повышения АД при ДСТ называют врожденные особенности строения сосудистого русла с нарушением периферического сопротивления, изменения нейровегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности, различные мембранопатии, личностные сдвиги [1,3].

Данные о влиянии ДСТ на течение АГ нам не удалось встретить в доступной литературе. Установлено, что подавляющее большинство молодых людей с артериальной гипертензией являются носителями большого числа стигм дизэмбриогенеза. Но при этом, как сообщалось нами ранее, их фенотип заметно отличается от фенотипа гипотоников. У пациентов с ДСТ показатели СМАД характеризуются менее выраженным повышением АД, то есть отличаются более мягким течением по сравнению с АГ, развившейся без дисплазии соединительной ткани.

Сочетание повышенного АД и ДСТ приводит к более выраженному изменению геометрии сердца, чем изолированная АГ. Анализ эхокардиографических показателей в двух группах молодых больных с повышенным АД в зависимости наличия или отсутствия у них признаков ДСТ показал, что конечно-диастолический размер левого желудочка был больше, чем в контроле, причем в группе пациентов с АГ и ДСТ этот показатель оказался максимальным. По размерам левого предсердия получена разница более 30% в группе пациентов с ДСТ и АГ. То есть, у пациентов с повышенным артериальным давлением на фоне дисплазии соединительной ткани сердца морфофункциональные изменения сердца оказались более выраженными, чем в группе больных АГ без ДСТ. Поэтому считаем возможным говорить о наличии диспластикозависимого ремоделирования. Несмотря на меньшую гемодинамическую нагрузку (менее выраженная АГ) при наличии ДСТ развивается более выраженная дилатация камер сердца. Причин этому несколько. Кроме малых аномалий сердца, наличие которых может усиливать гемодинамическую нагрузку, видимо, играют роль наследственно обусловленные особенности соединительнотканного каркаса, особенности его гистогенеза, которые способствуют более быстрому развитию структурной перестройки миокарда [2].

Полученные данные, во-первых, указывают на необходимость учета конституционально-наследственных особенностей при проведении оценки ремоделирования органов-мишеней в случае наличия АГ, а, во-вторых, создают обоснованную базу для дальнейшей разработки дифференцированных подходов к проведению кардиопротекции в рамках комплексной терапии АГ с учетом наличия или отсутствия ДСТ.

Выводы

1. Большинство молодых больных, направленных в стационар по поводу артериальной гипертензии, отличаются повышенной внешней стигматизацией.

2. Наличие ДСТ у молодых больных артериальной гипертензией приводит к некоторому снижению основных показателей суточного мониторирования АД.

3. Несмотря на более мягкий характер артериальной гипертензии при наличии ДСТ, структурная перестройка миокарда, особенно левых его отделов, и в первую очередь левого предсердия, у таких пациентов оказывается более выраженной по сравнению с больными артериальной гипертензиейбез ДСТ, что свидетельствует о диспластикозависимом ремоделировании миокарда у больных АГ при наличии у них соединительнотканной недостаточности.

Литература

1. Верещагина, Г. Н. Синдром артериальной гипертензии у молодых / Г.Н. Верещагина, М.А. Перекальская, О.В. Лисиченко // Клин. мед. - 2001. - № 5. - С. 56-60.
2. Вершинина, А.М. Роль патологии клеточных мембран в формировании артериальной гипертонии / А.М. Вершинина, Л.И. Гапон, Н.П. Шуркевич [и др.] // Тер. арх. - 1998. - № 12. - С. 24-28.
3. Вышиньска, Т. Артериальная гипертензия у детей и молодежи / Т. Вышиньска, П.И. Янушевич // Новости фармации и медицины: Сб. - Варшава, 1998. - С . 1-21.
4. Земцовский, Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. - СПб., 2000. -115 с.
5. Кобалава, Ж.Д. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое

значение / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская.. - М., 1999.-234 с.
6. Мартынов, А.И. Врожденные дисплазии соединительной ткани / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Вестн. Рос. АМН. - 1998. - № 2.- С. 47-54.
7. Оганов, Р.Г. Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р.Г. Оганов, Е.С. Котовская, В.В. Гемонов и др. // Кардиология. - 1994. - № 10. - С. 22-27.
8. Glesby, M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. / M.J. Glesby, R.E. Pyentz // JAMA. - 1989. - Vol. 262. - P. 523-528.

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

СИ. ГОРБУНОВА, М.Е. ЕВСЕВЬЕВА

У 48 молодых больных артериальной гипертензией (АГ) проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ), исследование фенотипического статуса и семейного анамнеза. Оказалось, что АГ, протекающая на фоне ДСТ, отличается меньшим повышением суточных показателей АД в сочетании с бльшими размерами левых отделов сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодой возраст, дисплазия соединительной ткани, суточное мониторирование АД, эхокардиография

FEATURES OF THE ARTERIAL HYPERTENSIA AND HEART ALTERATIONS IN YOUNG MEN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

GORBUNOVA S.I., EVSEVYEVA M.E.

Echocardiography, arterial blood pressure daily monitoring, examination of phenotypic status and family anamnesis were performed in 48 young patients with arterial hypertension. Arterial hypertension in dysplastic patients was remarkable for lesser increase of blood pressure daily parameters combined with prevalent sizes of left ventricular.

Key words: arterial hypertension, young age, connective tissue dysplasia, blood pressure daily monitoring, echocardiography

Коллектив авторов, 2006
УДК 616-007.17:616.1

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА

Г.Я. Хаит[1], В.Э. Нечаева[2], С.В. Гусев[1]
Ставропольская государственная медицинская академия
[2]Второй центральный военный госпиталь имени П.М. Мандрыка, Москва

Структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка при дисплазии соединительной ткани сердца (ДСТС) является довольно сложным и мало изученным вопросом в современной кардиологии. При дисплазии соединительной ткани сердца довольно часто возникают изменения в структурах клапанного и подклапанного аппарата, а также в проводящей системе [1, 2]. Это приводит к гемодинамическим и функциональным изменениям в сердце, которые ответственны за структурно-функциональное и электрофизиологическое ремоделирование левого желудочка [3]. До сих пор остаются не решенными вопросы осложнений, которые развиваются при некоторых формах ДСТС (митральная недостаточность, разрыв хорд, блокады и нарушения проведения в системе Гиса, экстрасистолия).

Цель исследования - определить диагностические зхокардиографические критерии структурно-функционального ремоделирования левого желудочка при ДСТС.

Материал и методы. Обследованы практически здоровые мужчины и женщины и лица с недифференцированной ДСТС, не имеющие заболеваний сердечно-сосудистой системы и других органов и систем. Подбор пациентов осуществлялся на основании диагностической технологии, предложенной Яковлевым В.М. и соавт. [4]. Отбор пациентов проводился в Ставропольском краевом клиническом консультативно-диагностическом центре и во Втором центральном военном госпитале имени П.М. Мандрыка.

Критерии включения пациентов в исследуемые группы. Возраст от 17 до 36 лет. Наличие структурных изменений в клапанном и подклапанном аппа^рате. Зарегистрированные изменения проявлялись: пролапсом митрального клапана; удлинением и утолщением его створок; митральной регургитацией; увеличением диаметра митрального фиброзного кольца, дополнительно расположенной хордой (хордами) в левом желудочке. Отсутствие ревматических клапанных поражений. Отсутствие гемодинамически значимых нарушений в сердце. Отсутствие клинических и электро-, эхокардиографических проявлений ИБС, кардиомиопатий и других заболеваний сердца и сосудов. Наличие фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани (не обязательный критерий).

Группы формировались на основании одномоментного (поперечного) исследования. В 1-ю группу были включены практически здоровые - 18 мужчин (средний возраст 24±4,6 года) и 18 женщин (средний возраст 23±3,9 года), которые не имели дисплазии соединительной ткани сердца.

Лица с ДСТС были распределены на две группы, учитывая их максимальную однородность по критериям проявления соединительнотканной дисплазии сердца. Во 2-ю и 3-ю группу были включены 135 человек с дисплазией соединительной ткани сердца: 71 мужчина (средний возраст 21±4,9 года) и 64 женщины (средний возраст 24,2±5,3 года). Во 2-ю группу включены лица без пролапса митрального клапана, имеющие или не имеющие дополнительную хорду (хорды) в левом желудочке. В 3-ю группу вошли пациенты с пролапсом митрального клапана, имеющие или не имеющие дополнительную хорду (хорды) в левом желудочке. Во 2-й и 3-й группе различали поперечное, продольное и диагональное расположение дополнительных хорд в полости левого желудочка.

Эхокардиографическим методом выделено две степени смещения створок митрального клапана при ПМК: 1-я степень - (3-5,9) мм, 2-я степень - (6-8,9) мм. С пролапсом митрального клапана сочетается митральная регургитация. В зависимости от глубины проникновения потока крови в полость левого предсердия отбирались пациенты: с регургитацией I степени - на *Ул* глубины, II степени - на *Уг* глубины.

Статистический анализ полученных результатов обрабатывался программой «SPSS-12», использовался однофакторный дисперсионный анализ. В качестве статистического критерия достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании эхокардиографическая визуализация структурно-функционального ремоделирования левого желудочка при ДСТС проявляется в виде локального или распространенного усиления рисунка в межжелудочковой перегородке (часто с локализацией у основания межжелудочковой перегородки) и в миокарде левого желудочка, что указывает на интерстициальный фиброз. Миокардиальное ремоделирование также связано с нарушением геометрии левого желудочка, что находит свое отражение в концентрической гипертрофии (увеличивается масса миокарда и относительная толщина стенки левого желудочка); асимметричной гипертрофии левого желудочка (неравномерное увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки левого желудочка сочетается с относительно нормальным миокардом и толщиной стенки левого желудочка).

По результатам эхокардиографического исследования во 2-й и 3-й группе половина лиц имеет дополнительную хорду в левом желудочке и структурные изменения в межжелудочковой перегородке и в миокарде левого желудочка. Половых различии по дополнительно расположенной хорде нет, а структурные изменения в миокарде в большей степени были представлены у женщин с пролапсом митрального клапана.

По результатам эхокардиографии в 3-й группе половина пациентов имеет дополнительно расположенную хорду в левом желудочке и структурные изменения в межжелудочковой перегородке и в миокарде левого желудочка. Половых различий по дополнительно расположенной хорде нет, а структурные изменения в миокарде в большей степени представлены у женщин с пролапсом митрального клапана.

Известно, что сочетание морфологических структур, таких как соединительнотканных, эндотелиальных, мышечных, обеспечивает нормальную функцию митрального клапана. Дисфункция митрального клапана определяет структурно-функциональное эхокардиографическое ремоделирование левого желудочка. Одним из основных эхокардиографических критериев ремоделирования левого желудочка при ДСТС является пролапс митрального клапана.

Одним из маркеров ремоделирования митрального клапана в нашем исследовании является величина пролабирования его створки в левое предсердие. Оно считается истинным, если превышает четыре миллиметра и более при регистрации из продольной парастернальной и 4-х камерной верхушечной позиции. В контрольной группе пролабирование митрального клапана не превышало один или два миллиметра.

У лиц 2-й и 3-й группы в сравнении с контрольной группой выявлено достоверное увеличение длины передней, задней створок МК, а также толщины дистального отдела передней створки, что указывает на соединительнотканное изменение створок митрального клапана (табл. 1).

Таблица 1

Ремоделирование митрального клапана, связанное с длиной,

Показатели	1-я группа	. 2-я группа	3-я группа
Длина передней створки митрального клапана (мм)	27,5±0,2	28Д±0,3	30,7±0,5*
Толщина дистального отдела передней створки митрального клапана (мм)	2,1±0,3	2,5±0,3	3,7±0,4*
Длина задней створки митрального клапана (мм)	14,6±0,3	15,9±0,4	16,1±0,3*
МФК в систолу (мм)	30,3±0,2	33,1±0,3	35,8±0,5*
МФК в диастолу (мм)	28,1±0,3	30,1±0,7	31,9±0,5*

- различия статистически достоверны в сравнении с контролем и между 2 и 3 группами (p < 0,05).

Другим критерием структурного ремоделирования митрального клапана является показатель разности диаметра фиброзного кольца в систолу и диастолу. Он достоверно увеличен в группе с соединительнотканной дисплазией сердца, причем в обе фазы сердечного цикла (табл. 1).

Избыточная площадь митральных створок рассматривается нами как один из признаков ремоделирования митрального клапана у лиц с ДСТС. В данном случае регистрируется увеличение диаметра митрального фиброзного кольца в группах с ДСТС, это связано с тем, что повышается его растяжимость (табл. 2).

Таблица 2

Эхокардиографические показатели ремоделирования митрального отверстия в исследуемых группах

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Межкомиссуральный размер МО (мм)	28,8±2,7	30,5±2,4	32,4±2,5*
Переднезадний размер МО (мм)	16,1±2,3	20,1±4,4	20,60±3,4*
Площадь МО (мм^2)	40,3±0,9	42,1±0,9	43,3±1,02*

• ***различия статистически достоверны в сравнении с контролем и между 2 и 3 группами (р < 0,05).***

Как видно из приведенных данных, в группах с ДСТС регистрируется умерено выраженное увеличение межкомиссурального и переднезаднего размера митрального отверстия.

Дополнительная хорда или хорды, прикрепляясь одним концом к сосочковым мышцам, а другим — к подвижной стенке левого желудочка, могут нарушать работу митрального клапана по типу вторичной дисфункции.

Структурно-функциональные изменения митрального клапана при ДСТС проявляются морфологическим и электрофизиологическим ремоделированием левого желудочка и нарушениями внутрисердечной и общей гемодинамики.

Известно, что при митральной недостаточности изменяется геометрия левых отделов сердца (предсердия и желудочка). Диагностически значимые геометрические параметры левого желудочка, такие как: конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, а также длинная ось левого желудочка в исследуемых группах находятся в пределах нормальных значений, но в сравнении с контрольной группой эти параметры имеют достоверные различия (табл. 3).

Таблица 3

Показатели, характеризующие ремоделирование левого желудочка у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
КДР (мм)	50,6±2,3	48,9±2,6	46,4±1,2*
КСР (мм)	31,2±2,5	31,3=1=1,7	29,3±1,8*
Длинная ось ЛЖ (мм)	72,9±4,9	73,6±5,1	69,8±3,1*
Короткая ось ЛЖ на уровне папиллярных мышц (мм)	41,8±2,8	42,3±1,24	43,9±1,3*
Индекс сферичности	1,62±0,1	1,56±0Д	1,58±0,1

- ***различия статистически достоверны в сравнении с контролем и между 2 и 3 группами (р < 0,05).***

Конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, а также длинная ось левого желудочка в исследуемых группах находятся в пределах нормальных значений, но в сравнении с контрольной группой эти показатели имеют достоверные различия. Индекс сферичности во 2-й и 3-й группе ниже по отношению к контролю, что позволяет использовать этот показатель как предиктор ремоделирования левого желудочка, указывающего на

увеличение его конечного диастолического размера (в норме он приближается к 2 и рассчитывается как отношение длинной оси левого желудочка к короткой его оси). В 3-й и 2-й группе статистически достоверных различий данного показателя нет.

Пролабирование створок митрального клапана приводит к митральной регургитации, это в свою очередь приводит к изменениям конечного диастолического объема и конечного диастолического давления в левом предсердии, скорость этих изменений зависит от степени регургитации. У лиц 2-й и 3-й группы регистрировалась митральная регургитация 1-2 степени, ее можно оценить как гемодинамически незначимую.

Эхокардиографическое исследование позволяет определить выраженность ремоделирования левого желудочка, оценивая его объемные показатели, которые изменяются при соединительнотканной дисплазии митрального клапана. Результаты структурно-функционального ремоделирования объемных показателей левого желудочка представлены в таблице 4.

Таблица 4

Объемные показатели ремоделирования левого желудочка

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
КДО (мл)	118,6±17,9	120,9±18,1	123,5±25,8*
КСО (мл)	48,9±8,5	49,25±8,9	53,9±9,5*
УО (мл)	68,5±9,9	69,9±9,2	71,7+11,9*
ФВ (%)	64,5±20,8	64,2±24,8	6б,4±15,7*

• ***различия статистически достоверны в сравнении с контролем и между 2 и 3 группами (р < 0,05).***

Конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) левого желудочка увеличиваются при соединительнотканной дисплазии митрального клапана. Величина ударного объема и фракция выброса зависели от рассчитанных значений конечного диастолического объема и конечного систолического объема.

Приведенные данные свидетельствуют о ремоделировании левого желудочка, которые представлены увеличенными значениями объемных показателей. Ударный объем у здоровых пациентов также достоверно отличается от показателей пациентов 2-й и 3-й группы. Фракция выброса достоверно повышена у пациентов 2-й и 3-й группы в сравнении с контролем, в целом же уровень фракции изгнания остается в пределах нормы (табл. 4).

У пациентов с ДСТС зарегистрированы признаки ремоделирования, связанные с изменением показателей скорости пиков Е и А, а также и в их соотношении (Е/А) (табл. 5).

Таблица 5

Диастолическая функция левого желудочка в исследуемых группах

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Пик Е (м/с)	0,78±0,12	0,73+0,13	0,85+0,15*
Пик А (м/с)	0,53+0,04	0,57+0,09	0,61+0,09*
Е/А	1,5±0,2	1,3+0,3	1,39+0,4*
ТМ градиент давления (мм рт. ст.)	2,4±0,9	2,1+1,1	2,94+1,3*
IVRT (мс)	69,9+9,3	72,3+10,7	76,7+11,2*
DTe (мс)	117,3+14,3	125,8+16,3	128,1+18,2*
ETa (мс)	105,4+10,6	109,8+11,4	115,1+10,8*
КДД (мм.рт.ст.)	13,9+1,3	15,6+1,9	16,1+1,8*

** - различия достоверны в сравнении с контролем и между 2 и 3 группами (р<0,05).*

Умеренно выраженные изменения обнаружены в трансмитральном диастолическом потоке и трансмитральном градиенте давления. Время замедления раннего наполнения левого желудочка (DTe), время предсердного сокращения (ETa) и время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) увеличено.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет утверждать, что у лиц с ДСТС возникает структурно-функциональное ремоделирование митрального клапана с митральной регургитацией и начальными изменениями в диастолической функции левого желудочка.

По нашим данным и литературным источникам, пролабирование створок митрального клапана в некоторых случаях возникает, если длина хорды или хорд, которые к нему крепятся, удлинены. Это является вариантом подклапанного ремоделирования. Подклапанное ремоделирование левого желудочка зависит от топографического расположения в нем дополнительной хорды.

Особенностью ремоделирования левого желудочка при дополнительных хордах является изменение его геометрии и нарушение гемодинамики. Выраженность ремоделирования левого желудочка во многом зависит от расположения дополнительной хорды. Если дополнительно расположенная хорда крепится в средней трети левого желудочка, то его внутренняя геометрия напоминает «песочные часы». Деформация левого желудочка также зависит от длины хорды. Чем короче дополнительная хорда, тем больше она изменяет внутреннюю геометрию левого желудочка. Наиболее выраженное ремоделирование левого желудочка проявляется при поперечно-базальных и множественных хордах, которые довольно часто формируют систолический шум, ведут к нарушениям внутрисердечной гемодинамики и диастолической дисфункции сердца.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка при ДСТС связано с фиброзным каркасом, митральным клапаном, подклапанными структурами (дополнительные хорды в левом желудочке) и миокардом.

По данным ЭхоКГ, структурное ремоделирование митрального клапана проявляется:

- патологическим удлинением створок МК;
- увеличением диаметра фиброзного митрального кольца;
- увеличением площади митрального отверстия;
- нарушением смыкания и провисания створок МК в полость левого предсердия;
- митральной регургитацией различной степени выраженности;
- изменением диастолической фушсции левого желудочка.

Другим проявлением ремоделирования левого желудочка, связанного с нарушением геометрии левого желудочка, является наличие добавочных одиночных и множественных хорд:

- поперечных (верхушечных, срединных и базальных);
- диагональных (срединно-верхушечных, базально-срединных);
- продольных.

Миокардиальное структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка при дисплазии соединительной ткани, по данным ЭхоКГ, проявляется в виде локального или распространенного усиления рисунка в межжелудочковой перегородке (часто с локализацией у основания межжелудочковой перегородки) и в миокарде левого желудочка, что указывает на интерстициальный фиброз. Миокардиальное ремоделирование связано с нарушением геометрии левого желудочка, что находит свое отражение в:

- концентрической гипертрофии (увеличивается масса миокарда и относительная толщина стенки левого желудочка);
- асимметричной гипертрофии левого желудочка (неравномерное увеличение миокарда левого желудочка).

Ремоделирование левого желудочка при ДСТС проявляется тканевой асимметрией между кардиомиоцитами, проводящей системой и соединительной тканью. Тканевая асимметрия также проявляется в клапанах сердца (митральном, трикуспидальном) и в подклапанном аппарате (хордах), которая приводит к нарушению геометрии и функции клапанного аппарата, полостей желудочка, предсердий и внутрисердечной гемодинамики. Нарушение геометрии левого желудочка при ДСТС, как правило, предшествует диастолической дисфункции, снижению фракции выброса, нарушениям внутрисердечной и общей гемодинамики. Установлено, что изменения кривизны стенок левого желудочка, обусловленные соединительнотканной дисплазией клапанно-хордального аппарата, позволяют оценить как собственно нарушение геометрии левого желудочка, так и степень его морфологического ремоделирования и конечных объемов в систолу и диастолу.

Заключение. Эхокардиографическими критериями диагностики структурно-функционального ремоделирования левого желудочка при ДСТС являются: пролапс митрального клапана, митральная регургитация 1-2 степени; удлинение створок МК; утолщение дистального отдела передней створки МК; увеличение межкомиссурального размера митрального отверстия и его площади; увеличение диаметра митрального фиброзного кольца; дополнительные хорды левого желудочка, изменение геометрии полости левого желудочка; нарушение внутрисердечной гемоинамики.

Литература

1. Трисветова, Е.JI. Пролапс митрального клапана / Е.Л. Трисветова, А.А. Бова // Кардиология. - 2002. - № 8 . - С . 68-74.

Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.В. Швецова. - Томск, 2004. - 144 с.

1. Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия сердца: структурно-функциональная концепция / В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт, СВ. Гусев // Сб. научн. тр. Научные достижения - практике. - Ставрополь, 2005. - С. 68-72.
2. Яковлев, В.М. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, А.В. Глотов // Тез. симп. «Врожденные дисплазии соединительной ткани». -Омск, 1990.-С. 3.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА

Г.Я. ХАЙТ, В.Э. НЕЧАЕВА, СВ. ГУСЕВ

Ремоделирование левого желудочка при дисплазии соединительной ткани сердца проявляется тканевой асимметрией между кардиомиоцитами, проводящей системой и соединительной тканью. Тканевая асимметрия также проявляется в клапанах сердца (митральном, трикуспидальном) и в подклапанном аппарате (хордах), которая приводит к нарушению геометрии и функции клапанного аппарата, полостей желудочка, предсердий и внутрисердечной гемодинамики.

Изменения кривизны стенок левого желудочка, обусловленные соединительнотканной дисплазией клапанно-хордального аппарата, позволяют оценить как собственно нарушение геометрии левого желудочка, так и степень его морфологического ремоделирования и конечных объемов в систолу и диастолу.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, ремоделирование левого желудочка, эхокардиография

HEART CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND STRUCTURE FUNCTIONAL REMODELLING OF THE LEFT VENTRICLE

KHAIT G.J., NECHAYEVA V.E., GUSEV S.V.

Left ventricle remodelling at heart connective tissue dysplasia is showed by tissue asymmetry between cardiac histiocytes, heart conductive system and connective tissue. Tissue asymmetry is also developed in heart valves (mitral, tricuspid) and in subvalve structures (chords) leading to the geometry and functional failure of valves, ventricular cavities, atrials and impaired intracardiac hemodynamics.

Changes of left ventricle walls curvature, caused by connective tissue dysplasia of valves and chords, allow to estimate the left ventricle geometry, degree of its morphologic remodelling and systolic and diastolic resulting volumes.

Key words: connective tissue dysplasia, left ventricle remodelling, an echocardiography

© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.33-002.2-053.2:612.13:577.15

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В.В. Самохвалова, Е.В. Никифорова, Е.И. Волчанский
Волгоградский государственный медицинский университет

Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей и подростков представляют серьезную медико-социальную проблему ввиду высокой распространенности, хронического рецидивирующего течения и высокого риска ранней инвалидизации [1]. **Сохраняется актуальной проблема взаимосвязи деструктивного процесса в слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки и систем регуляции в организме. Эти нарушения являются одними из патогенетических механизмов рассматриваемой патологии и их характер может оказывать влияние на течение и прогноз заболевания. Связь между деструктивным процессом в желудочно-кишечном тракте и функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы, между центральным и внутриорганным кровообращением у больных с органической патологией ЖКТ отмечают ряд авторов, но анализируются в основном показатели артериального давления, минутного объема крови (МОК), тип циркуляции** [3,4,5,7].

Цель исследования. Повышение качества прогнозирования течения органических заболеваний верхних отделов ЖКТ у детей и подростков на основании нарушений гемодинамики, вегетативной регуляции, изменений активности ингибитора протеиназ и ксантиноксидазы в сыворотке крови.

Материал и методы. В основу работы легли результаты комплексного исследования состояния артериального и венозного звена кровообращения, вегетативного гомеостаза и активности ингибитора протеиназ (АТА) и ксантиноксидазы (КО) в сыворотке крови. Исследования проведены у 189 (100%) пациентов в возрасте от 9 до 16 лет, из них 126 (66,67%) мальчиков и 63 (33,33%) девочки с хронической патологией ЖКТ. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей (15 мальчиков и 15 девочек) в возрасте от 8 до 16 лет. Исследования проводились до и после назначения стандартной терапии.

Диагноз выставлен в соответствии с требованиями приложения к приказу МЗ РФ № 76 от 05.03.99 г., шифр по МКБ - 10 (К-26).

Исследование антитриптической активности в сыворотке крови проводилось по методу В.Ф. Нартиковой и ТС. Пасхиной [9], активность КО определялась методом Калькара [9,10].

Изучение основных показателей гемодинамики проводилось методом тетраполярной реографии по Кубичеку с наложением электродов по Ю.Т. Пушкарю с соавт. [2,11]. С этой целью использовался реограф РПГ-02 и регистратор NEK-6. Измерение тонуса артериол проводилось способом вычисления модуля упругости по приросту объема [6], методом окклюзионной плетизмографии [6,11]. Для оценки вегетативного гомеостаза применяли вариационную пульсометрию с расчетом и оценкой данных по нормативам, предложенным С.А.Соболевой с соавт., Н.А.Белоконь, М.Б.Кубергером [2]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на ПЭВМ Pentium 4 с помощью прикладной программы статистического анализа "STATISTICA - 6" (2001) с расчетом средних величин, достоверности различия критерия Стьюдента, коэффициентов линейной корреляции.

Все больные получали комплексную терапию согласно стандартам лечения болезней органов пищеварения, утвержденным МЗ РФ от 17.04.98 г.

Результаты. Комплексная оценка изменений показателей проведена у 189 пациентов с впервые выявленной хронической патологией ЖКТ.

В соответствии с исходным вегетативным тонусом, оцененным методом вариационной пульсометрии, больные были разделены на 3 группы: I группа -102 пациента с исходной ваготонией; II группа-67 пациентов с исходной симпатикотонией; III группа - 20 пациентов с исходной эйтонией.

В таблице 1 представлены результаты проведенного исследования. Вне зависимости от исходного вегетативного тонуса выявлено достоверное снижение САД, ДАД, АДср.гем., увеличение ударного объема (УО), МОК, венозного тонуса (ВТ), что свидетельствовало о мобилизации работы аппарата кровообращения как компенсаторного механизма поддержания артериального давления. При исходной ваготонии отмечено достоверное снижение тонуса артерий и артериол. Повышение ВТ свидетельствует о развитии активной периферической веноконстрикции, что является компенсаторной реакцией на фоне пониженного тонуса мелких и крупных артерий. Снижение объемной скорости кровотока (ОСК) свидетельствовало об обеднении тканевого кровотока, гиперкинетический тип циркуляции явился адаптационно-приспособительной реакцией для устранения тканевой гипоксии.

У этих больных повышение ВТ, при снижении артериолярного тонуса (Ат), коэффициента напряжения левого желудочка (КнЛЖ) носило характер неэффективной компенсации и свидетельствовало о выраженном нарушении показателей гемодинамики.

У пациентов с исходной симпатикотонией и эйтонией отмечено достоверное повышение тонуса мелких артерий и КнЛЖ. Понижение тонуса крупных артерий и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) явилось адаптационной реакцией на повышение МОК и ВТ, гиперкинетический тип циркуляции. Сниженная ОСК свидетельствовала о недостаточности компенсаторных реакций для устранения тканевой гипоксии.

Преобладание асимпатической реактивности у мальчиков с ваготонией и у девочек с симпатикотонией свидетельствует о более выраженной дисрегуляции, значительных нарушениях адаптационных механизмов.

Результаты комплексного исследования гемодинамики у больных с патологией ЖКТ показали значительные нарушения в системе кровообращения. Выявлены однонаправленные изменения АД с преобладанием гипотонии. Установлены однотипного характера изменения МОК, УО, ОПСС, ги^перкинетический тип циркуляции, замедление тканевого кровотока, повышение венозного тонуса. При ваготонии выявлено снижение артериолярного тонуса и нагрузки на миокард левого желудочка, а при симпатикотонии - повышение артериолярного тонуса и нагрузки на миокард левого желудочка.

Повторная оценка состояния исследуемых показателей проводилась после курса стандартной терапии через четыре недели, результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у пациентов с ваготонией отмечена тенденция к повышению АД, а у пациентов с симпатикотонией и эйтонией - к стабилизации. Комплексная стандартная терапия не оказала должного влияния на показатели Ат и ВТ. Показатели МОК остались достоверно повышенными, а ОСК — сниженными. Сохранение гемодинамических параметров на том же уровне свидетельствует о недостаточном влиянии стандартной терапии на патологический процесс. Индивидуальный анализ вегетативного гомеостаза выявил сохранения асимпатической реактивности у мальчиков с исходной ваготонией и у девочек с симпатикотонией. Полученные результаты позволяют выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом течения болезни в дальнейшем.

Активность энзимов в сыворотке крови определялись у 30 здоровых детей в возрасте от 8 до 16 лет. Активность АТА составила 28,76±0,77, а КО - 2,67±0,07 МЕ/л. У больных активность энзимов определялась двухкратно: до начала стандартной терапии и по её окончанию. Активность АТА и КО в сыворотке крови представлена в таблице 3.

Анализ выявил достоверные различия с показателями здоровых детей ($p<0,01$). До начала лечения наиболее низкие показатели активности АТА отмечены у пациентов с симпатикотонией, а наиболее высокая активность КО у пациентов с ваготонией. Лечение в течение 10-12 дней является недостаточным сроком, способным оказать существенное влияние на нормализацию активности энзимов.

Энзимные показатели после курса терапии претерпели положительную динамику, особенно у пациентов с симпатикотонией и эйтонией. По показателям АТА между пациентами с ваготонией, симпатикотонией и эйтонией существенных различий не было. Активность КО осталась на 22,60% выше у пациентов с ваготонией.

Заключение. Энзимные показатели в комплексе с клиническими и гемодинамическими данными могут способствовать уточнению степени тяжести заболевания, остроты патологического процесса в тканях желудка и 12-ти перстной кишки и контролю эффективности проводимой терапии.

Выявленные изменения вегетативной регуля-

Таблица 1

Изменения показателей системной гемодинамики у детей и подростков с патологией ЖКТ до начала стандартной терапии

ПОКАЗАТЕ. ГЕМОДИНАМИКИ	ВАГОТОНИЯ				СИМПАТИКОТОНИЯ				ЭЙТОНИЯ	
	МАЛЬЧИКИ M ± m (n=54)		ДЕВОЧКИ M ± m (n=48)		МАЛЬЧИКИ M ± m (n=49)		ДЕВОЧКИ M ± m (n=18)		ОБЩАЯ ГРУППА M ± m (n=20)	
	долж.	факт.	долж.	факт.	долж.	факт.	долж.	факт.	долж.	факт.
САД, мм рт. ст.	Ш,62±0,86	102,40±1,93*	114,91±1,04	98,74±2,03*	112,96±0,89	104,93±1,72*	113,75±1,47	100,00±2,69*	112,21±1,39	96,61±3,62**
ДАД, мм рт. ст.	64,93±0,73	62,50±1,68	66,17±0,68	62,56±1,08*	64,03±0,76	61,379±0,85*	65,87±0,95	62,50±1,34	62,92±1,23	61,00±3,14
АД ср. г. мм рт. ст.	81,86±0,60	76,65±1,68*	83,00±0,64	76,91±1,37*	81,62±0,68	78,52±0,88*	80,75±1,52	77,25±1,50	81,01±0,92	75,20±2,68
МОК, л/мин	3,82±0,09	5,27±0,33*	3,41±0,06	5,17±0,38*	3,78±0,106	5,167±0,4*	3,27±0,08	6,36±1,07*	3,63±0,17	4,66±0,42*
ОПСС, ед	1729,96±34,18	1355,89±90,01*	1933,04±40,92	1194,07±146,9*	1746,48±51,30	1507,96±102,03*	2051,62±25,04	1365,87±112,47	1811,60±67,03	1375,00±114,93**
АТ, ед	338,96±8,14	231,04 ±15,20*	310,39±11,61	196,17±12,42*	322,102±11,88	334,103±18,52	275,25±20,55	229,75±30,39	316,90±16,05	235,30±43,65
Ат, ед	1270,89±29,88	995,72±53,19*	1259,52±25,94	904,08±61,06*	1226,24±33,76	1797,76±89,07*	1207,50±34,39	1663,25±134,09*	1224,91±42,57	1430,60±123,50
ВТ,ед	19,69±0,88*	31,04±3,38*	19,52±0,43	34,35±3,98*	19,48±0,84	37,76±3,02*	21,75±2,64	29,37±2,53	18,62±52	28,80±3,30**
ОСК, мл/мин.	4,902±0,255	2,25±0,14*	4,87±0,21	2,26±0,20*	4,84±0,28	2,53±0,22*	4,88±0,36	2,756±0,48*	5,26±0,38	2,05±0,38**
КнЛж, ед	30,69±О,93	23,50±2,20*	33,56±0,57	22,39±2,20*	30,72±1,12	41,37±2,96*	33,50±0,86	30,63±0,75**	30,00±1,37	38,90±7,36

*Примечание: * - p ≤ 0,05; ** - p ≤ 0,01 по сравнению с должными показателями. АТ – артериальный тонус.*

Таблица 2

Изменение показателей системной гемодинамики у детей и подростков с патологией ЖКТ после стандартной терапии

ЖАЗАТЕЛИ ОДИНАМИКИ	ВАГОТОНИЯ				СИМПАТИКОТОНИЯ				ЭЙТОНИЯ	
	МАЛЬЧИКИ M ± m (п=54)		ДЕВОЧКИ M ± m (п=48)		МАЛЬЧИКИ M ± m (п=49)		ДЕВОЧКИ M ± m (n=18)		ОБЩАЯ ГРУППА M ± m (п=20)	
	долж.	факт.	долж.	факт.	долж.	факт.	долж.	факт.	долж.	факт.
САД, мм рт. ст.	113,62±0,86	103,90±1,11*	114,91±1,04	105,30±1,3*	112,96±0,89	109,27±1,08*	113,75±1,47	108,75±1,83*	112,21±1,39	104,00±2,08*
ДАД, мм рт. ст.	64,93±0,73	63,65±0,49	66,17±0,68	63,09±0,50	64,03±0,76	64,65±0,55	65,87±0,95	64,00±0,68	62,92±1,23	62,40±0,79
АД ср. г., мм рт. ст.	81,86±0,60	76,62±0,85*	83,00±0,64	76,87±0,70*	81,62±0,68	79,17±0,7*	80,75±1,52	78,13±1,39	81,01±0,92	77,80±0,96*
МОК, л/мин	3,82±0,09	4,39±0,27	3,41±0,06	5,38±0,28	3,78±0Д06	4,48±0,26	3,27±0,08	4,99±0,7*	3,63±0,17	4,17±0,33
ОПСС, ед	1729,96±34,18	1488,72±85,30*	1933,04±40,92	1193,91±80,29*	1746,48±51,30	1550,00±77,39*	2051,62±25,04	1586,50±82,25	1811,60±67,03	1436±105,25*
АТ, ед	338,96±8,14	288,00 ±9,63*	310,39±11,61	260,70±17,20	322,102±11,88	328,31±14,79	275,25±20,55	247,25±19,97	316,90± 16,05	266,60±41,91
Ат, ед	1270,89±29,88	967,03±45,64*	1259,52±25,94	1019,96±62,93*	1226,24±33,76	1592,03±73,03*	1207,50±34,39	1465,50±92,43*	1224,91±42,57	1415,40±104,47
ВТ,ед	19,69±0,88	10,17±0,14*	19,52±0,43	10,35±0Д5	19,48±0,84	10,48±0,12*	21,75±2,64	10,5±0,19	18,62±52	10,30±0,21*
ОСК, мл/мин.	4,902±0,255	32,00±3,07*	4,87±0,21	24,65±2,67*	4,84±0,28	29,48±2,03*	4,88±0,36	23,63±1,59*	5,26±0,38	23,90±2Д3*
КнЛж, ед	30,69±0,93	2,80±0,09*	33,56±0,57	2,72±0,19*	30,72±1,12	3,66±0,12*	33,50±0,86	3,74±0,35*	30,00±1,37	3,44±0,20

*Примечание: * -p≤0,05, по сравнению с должными показателями.*

Таблица 3

Активность АТА и КО в сыворотке крови у больных с патологией ЖКТ в фазе обострения

Контингент	Количество обследованных	Статист. показатели	Поступление		Через 10 • 12 дней		Выписка	
			АТА, МЕ/л	КО, мкм/л/мин	АТА, МЕ/л	КО, мкм/л/мин	АТА, МЕ/л	КО, мкм/л/мин
Здоровые	30	М Д m	28,76 4,21 0,77	2,68 0,37 0,07	-	-	-	
Ваготония общая группа	52	М д m	18,89 3,16 0,38	3,83 0,46 0,07	19,83 2,89 0,36	3,60 0,36 0,25	22,23 2,67 0,33	3,26 0,25 0,04
Ваготония мальчики	29	М д m	18,71 3,26 0,49	3,74 0,59 0,12	19,65 2,89 0,44	3,52 0,43 0,09	22,05 2,52 0,38	3,21 0,29 0,06
Ваготония девочки	23	М д m	19,23 3,00 0,63	3,95 0,18 0,04	3,71 0,18 0,04	3,71 0,18 0,04	22,54 2,96 0,62	3,32 0,18 0,04
Симпатикотония общая группа	37	М д m	16,82 2,74 0,57	3,31 0,59 0,12	3,02 0,45 0,09	3,02 0,45 0,09	21,89 2,51 0,52	2,66 0,32 0,06
Симпатикотония мальчики	29	М д m	16,55 3,02 0,71	3,31 0,63 0,15	3,03 0,47 0,11	3,03 0,47 0,11	21,53 2,62 0,62	2,68 0,32 0,07
Симпатикотония девочки	8	М д m	17,78 0,95 0,43	3,36 0,50 0,22	3,00 0,43 0,19	3,00 0,43 0,19	23,22 1,67 0,75	2,62 0,34 0,16
Эйтония общая группа	10	М д m	21,60 1,59 0,64	3,16 0,25 0,11	2,85 0,17 0,07	2,85 0,17 0,07	25,48 1,64 0,67	2,56 0,13 0,05
Эйтония мальчики	8	М д m	21,15 1,75 0,87	3,07 0,27 0,19	2,82 0,22 0,11	2,82 0,22 0,11	24,92 1,71 0,86	2,57 0,17 0,08
Эйтония девочки	2	М д m	22,50 0,98 0,70	3,35 0,07 0,05	2,90 0,001 0,001	2,90 0,001 0,001	26,60 0,99 0,70	2,55 0,07 0,05

ции, гемодинамики и энзимов в сыворотке крови у больных с органическими заболеваниями ЖКТ могут служить критериями особенностей течения болезни у разных больных, что требует индивидуальной оценки состояния вегетативной регуляции, АТ, АТ, ВТ и энзимов в сыворотке крови - АТА и КО, составления индивидуального плана противорецидивного лечения.

У больных с заболеваниями ЖКТ выявлено снижение активности АТА при исходной ваготонии на 34,30%, на 41,50% при симпатикотонии и на 24,90% при эйтонии. Активность КО повышена на 43,40% при ваготонии, при симпатикотонии - на 24,00% и на 17,90% при эйтонии. Выявлен высокий уровень корреляции активности КО с показателями Ат и тканевого кровотока.

После комплексной стандартной терапии при эпителизации и репарации слизистой оболочки, эрадикации H.pylori, купировании клинических симптомов сохраняются нарушения вегетативной реактивности и гемодинамики, наиболее выраженные у мальчиков с ваготонией.

Литература

1. Баранов, А.А. Детская гастроэнтерология / А.А. Баранов, Е.В. Клеманская, Г.В. Римарчук. - М., Медицина, 2002.
2. Белоконъ, НА. Болезни сердца и сосудов у детей / НА. Белоконь, М.Б. Кубергер. - М., Медицина, 1987.
3. Ванюшкин, Ю.С. Типологические особенности реакций гемодинамики детей и подростков на физическую нагрузку / Ю.С. Ванюшкин, Ф.Г. Ситдинов, Р.М. Хамаитова // Казанский медицинский журнал.- 2003.- Т.84, № 3. - С. 215.
4. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства / А.М. Вейн. - М., 1998.
5. Волков, В.С. Соматопсиховегетативные наруше-

ния при язвенной болезни / В.С. Волков, И.Ю. Колесников // Клиническая медицина. - 2001. - № 10. - С. 30-32.
6. Волчанский, Е.И. Критерии дифференциальной диагностики ранней стадии гипертонической болезни и нейроциркуляторной дистонии у детей и подростков, аспекты адекватной фармакотерапии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Е.И. Волчанский. - Волгоград, 1984.
7. Денисова, Е.М. Состояние вегетативной регуляции и гемодинамики у детей с гастродуоденитами, адекватность терапии: Дис. ... канд. мед. наук / Е.М. Денисова. - Волгоград, 1999.
8. Корсунский, А.А. Детская гастроэнтерология: профилактические аспекты / А.А. Корсунский - М., 2003.
9. Нартикова, В.Ф. Определение антитриптической активности в сыворотке крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. акад. В.Н. Ореховича. - М., Медицина, 1977. - С. 48-50.
10. Прокопенко, Л.Г. Протеолитические ферменты и их ингибиторы - как модуляторы иммунологических реакций / Л.Г. Прокопенко, Г.А. Чалый // Фармакология и токсикология. - 1987. - № 5. - С . 93-99.
11. Якимович, В.С. Исследование центрального и периферического кровообращения методами реоплетизмографии, электромиоплетизмографии и полярографии / В.С.Якимович. - М., 1984.- 23 с.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В.В. САМОХВАЛОВА, Е.В. НИКИФОРОВА, Е.И. ВОЛЧАНСКИЙ

У 189 больных с органической патологией ЖКТ от 9 до 16 лет (126 мальчиков и 63 девочки) выявлены выраженные изменения гемодинамических показателей в связи со стадией и остротой патологического процесса. Отмечено снижение активности ингибитора протеиназ у больных с органической патологией желудочно-кишечного тракта и повышение ксантиноксидазы в острой фазе заболевания. Выявлена тесная корреляционная связь активности энзимов с нарушениями артериолярного тонуса, тканевого кровотока и вегетативной регуляции, что может служить критериями прогноза течения заболевания и эффективности проведенной терапии.

Ключевые слова: заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гемодинамика, вегетативная регуляция, ферментативная активность

SYSTEM CARDIOHEMODYNAMICS AND ENZYME ACTIVITY IN CHILDREN WITH ORGANIC PATHOLOGY OF UPPER GUT

SAMOKHVALOVA V.V., NIKIFOROVA E.V., VOLCHANSKY E.I.

189 patients aged from 9 till 16 years (126 boys and 63 girls) suffering from gastro-intestinal pathology demonstrated considerable changes in hemodynamic parameters due to the stage and severity of the pathological process. The decrease of ATA in patients with organic gastro-intestinal pathology and increase of CO were observed at the acute stage of the disease. Close correlative relationships of the enzyme activity and impairment of arterial tone, tissue blood flow and vegetative regulation were revealed that might be considered as some prognostic criteria for the disease course and therapy efficacy.

Key words: upper gut pathology, hemodynamics, vegetative regulation, enzyme activity

О Коллектив авторов, 2006
УДК 613.95:616-007.17:616.12

ОСОБЕННОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА

А.С. Калмыкова, Э.Г. Зурначева, Р.В. Ступин
Ставропольская государственная медицинская академия

Кардиоваскулярная патология у детей представляет собой серьезную проблему здравоохранения. В России за последние 10 лет число детей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличилось более чем в 1,5 раза [13]. Достаточно высок удельный вес сердечно-сосудистой патологии в структуре детской инвалидности [3].

В структуре сердечно-сосудистой патологии все большее значение приобретают состояния, связанные с дисплазией соединительной ткани сердца [1,13].Это обусловлено тем, что особенностью морфогенеза соединительной ткани является ее участие в формировании каркаса сердца практически на всех этапах онтогенеза. Воздействие повреждающего фактора в любом сроке беременности может привести к различным нарушениям формирования соединительной ткани сердца. Велико значение и генетических факторов в развитии этой патологии. В настоящее время можно с уверенностью говорить о зависимости генотипа человека от экологического фона и об участии последнего в пополнении ряда приобретенных и наследственных заболеваний [9,10] Уникальность структуры соединительной ткани создает условия для возникновения огромного числа ее аномалий и заболеваний [4, 8]. Эти аномалии являются морфологической основой функциональных изменений сердечной деятельности, а при органических поражениях сердца могут усугублять их прогноз [6,7,13].

Рост интереса к проблеме дисплазии соединительной ткани в последние годы обусловлен увеличивающейся частотой этого синдрома в популяции (до 38%) как по причине лавинообразного роста экологически обусловленных мутаций, так и в связи с повышением возможностей современной диагностики [5, 11, 14].

Цель исследования: изучить особенности эхокардиографических изменений у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца.

Материал и методы. Обследовано 500 детей от 7 до 16 лет с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца СДСТС в кардиоревматологическом отделении детской краевой клинической больницы, детской городской клинической больнице имени Г.К. Филиппского, детской городской поликлинике №2 г. Ставрополя в период с 2002 по 2005 год. Всем исследуемым проводилась эхокардиография с допплеровским анализом.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel». Достоверными считались результаты критерия согласия Пирсона при $p<0,05$, что является общепринятым при проведении медицинских научных исследований.

По полу дети распределились следующим образом: 259 (51,8%) мальчиков и 241 (48,2%) девочек. По возрасту они были разделены на группы [12]: младший школьный возраст (7-11 лет) - 217 детей (43,4%), старший школьный (12-16 лет) - 283 детей (56,6%).

Результаты и обсуждение. По результатам эхокардиографии с допплеровским анализом, аномальная хорда левого желудочка (АХЛЖ) была диагностирована у 128 (25,6%) детей, изолированный пролапс митрального клапана (ПМК) 1 степени - у 117 (23,4%), ПМК 2 степени - у 65 (13,0%), сочетание ПМК 1 степени и АХЛЖ - у 190 (38,0%).

Совместно с данными вариантами, но значительно реже, встречались и другие малые сердеч-

Таблица 1

Эхокардиографические показатели при ПМК 1 степени в зависимости от возраста и пола

Показатели	7-11 лет				12 - 16 лет			
	мальчики (п = 29)		девочки (п = 29)		мальчики (п = 28)		девочки (п = 31)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МР 1 степени	19*	65,5	10	34,5	20*	71,4	14	45,2
МР 2 степени	10*	34,5	19	65,5	8*	28,6	17	54,8
Дисфункция МК	10	34,5	7	24,1	4	14,3	9	29,0
Недостаточность МК	6	20,7	11	37,9	9	32,1	8	25,8
Аномалия створок	3	10,3	3	10,3	3	10,7	3	9,7
Уплотнение створок	7	24,1	12	41,1	7	25,0	7	22,6
Миксомат. дегенерация	3	10,3	3	10,3	3	10,7	3	9,7
ТП Р 1 степени	12	41,1	1	10	7	25,0	11	35,5
ТП Р 2 степени	7	24Д	2	10	11	39,3	9	29,0
ТП Р 3 степени	2	6,9	-	-	2	7,1	-	-
Дисфункция ТПК	19	65,5	17	58,6	17	60,7	22	71,0
Недостаточность ТПК	2	6,9	2	6,9	5	17,9	1	3,2
Р КЛА 1 степени	15	51,7	16	55,2	15	53,6	18	58,1
Р КЛА 2 степени	2	6,9	2	6,9	2	7,1	2	6,4
Дисфункция КЛА	17	58,6	15	51,7	16	57.1	21	67,7
Недостаточность КЛА	-	-	-	-	2	7.1	-	-
Р АК 1 степени	-	-	-	-	1	3,6	4	12,9
Р АК 2 степени	-	-	-	-	-	-	1	3,2
Н АК	1	3,4	-	-	-	-	1	3,2
Аневризма МПП	-	-	1	3,4	-	-	-	-
Аневризма МЖП	-	-	1	3,4	-	-	-	-
Диффузные измен, в миок	6	20,7	9	31,0	7	25,0	5	16,1

Примечание: МК - митральный клапан, МР - митральная регургитация, ТПР - трикуспидальная регургитация, ТПК - трикуспидальный клапан, РКЛА- регургитация на клапане легочной артерии, РАК - регургитация на аортальном клапане, НАК - недостаточность аортального клапана, МПП - межпредсердная перегородка, МЖП - межжелудочковая перегородка, ^-достоверность между группами мальчиков и девочек по критерию согласия Пирсона х 2 (p<0,05).

ные аномалии, такие как пролапс трикуспидального клапана (ПТК) - (1,6%), аортального клапана (0,4%), аневризма межжелудочковой перегородки (1,4%), аневризма межпредсердной перегородки (4,0%), и составили в совокупности 7,4% (37 человек), у каждого второго пациента одновременно регистрировались дисфункция трикуспидального клапана (ТК), клапана легочной артерии (КЛА).

У 65,5% мальчиков младшего школьного и у 71,4% старшего школьного возраста с ПМК 1 степени регистрировалась митральная регургитация 1 степени, у большинства девочек 7-16 лет - регургитация 2 степени (65,5% и 54,8% соответственно).

Следует отметить, что у пациентов с изолированным ПМК 1 степени диагностированы и другие кардиальные проявления СДСТС - аневризма межпредсердной перегородки (3,4%), аневризма межжелудочковой перегородки (3,4%), ПТК 1 степени (1,7%).

Недостаточность митрального клапана осложнила течение ПМК у мальчиков младшего школьного в 20,7%, старшего школьного возраста - в 32,1% случаев, у девочек в 32,1% и 25,8% случаев соответственно. У 28,2% детей с ПМК 1 степени отмечалось уплотнение створок митрального клапана, у 10,3% аномалии створок с миксоматозной дегенерацией. Дисфункция ТК сопровождала ПМК 1 степени в 64,1% случаев, недостаточность ТК - в 8,5% случаев, при этом чаще была у мальчиков (12,6%), чем у девочек (5,0%). Дисфункция КЛА отмечена у 59,0% детей, недостаточность аортального клапана - у 1,7% детей с ПМК 1 степени.

Диффузные изменения в миокарде обнаружены у 23,1% детей с ПМК 1 ст.

Таблица 2

Эхокардиографические показатели при ПМК 2 степени в зависимости от возраста и пола

Показатели	7- И лет				12 -16 лет			
	мальчики (п = 13)		девочки (п = 14)		мальчики (п = 21)		девочки (п = 17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МР 1 степени	-	-	-	-	-	-	3	17,6
МР 2 степени	13	100	12	85,7	18	85,7*	10	58,8
Дисфункция МК	-	-	2	14,3	3	14,3	4	23,5
Недостаточность МК	2	15,4	1	7,1	2	9,5	-	-
Аномалия створок	8	61,5*	12	85,7	14	66,7	12	70,6
Уплотнение створок	3	23,1	1	7Д	2	9,5	1	5,9
Миксомат. дегенерация	6	46,2	11	78,6	10	47,6	5	29,4
ТП Р 1 степени	3	23,1	1	7Д	4	19,0	4	23,5
ТП Р 2 степени	5	38,5	3	21,4	2	9,5	8	47,1
ТП Р 3 степени	7	53,8	8	57,1	14	66,7	7	41,2
Дисфункция ТПК	-	-	1	7Д	-	-	-	-
Недостаточность ТПК	10	76,9	9	64,3	16	76,2	13	76,5
Р КЛА 1 степени	2	15,4	2	14,3	2	9,5	2	11,8
Р КЛА 2 степени	8	61,5	8	57,1	18	85,7	13	76,5
Дисфункция КЛА	-	-	4	28,6	1	4,8	2	11,8
Недостаточность КЛА	10	76,9	11	78,6	18	85,7	12	70,6
Р АК 1 степени	1	77	2	14,3	6	28,6	3	17,6
Р АК 2 степени	-	-	-	-	1	4,8	-	-
Р АК 3 степени	-	-	-	-	-	-	-	-
Недостаточность АК	-	-	-	-	4	19,0	-	-
Аневризма МПП	2	15,4	1	7Д	1	4,8	-	-
Аневризма МЖП	-	-	-	-	-	-	-	-
Диффузные измен, в миок	3	23,1	6	42,9	13	61,9	8	47,1

Примечание: МК - митральный клапан, МР - митральная регургитация, ТП Р - трикуспидальная регургитация, ТПК - трикуспидальный клапан, Р КЛА - регургитация на клапане легочной артерии, Р АК - регургитация на аортальном клапане, Н АК - недостаточность аортального клапана, МПП - межпредсердная перегородка, МЖП - межжелудочковая перегородка. *-достоверность междугруппамимальчиков идевочек по критерию согласия Пирсона х2 (р<0,05).

ПМК 2 степени в основном сопровождался митральной регургитацией 2 степени, у девочек пубертатного периода в 1/4 случаев - регургитацией 3 степени. В этой группе больных отмечается значительное увеличение случаев недостаточности МК (70,8%) по сравнению с 1 группой, сопровождающееся увеличением полости левого предсердия и уменьшением частоты дисфункции МК до 7,7%.

Структурные изменения створок митрального клапана отмечались у 10,8% детей с ПМК 2 степени, уплотнение створок МК - у половины обследуемых, миксоматозная дегенерация - у 18,5%.

Аневризма МПП сочеталась с ПМК 2 степени в 6,2% случаев, с ПТК - в 3,1%. Дисфункция ТК чаще сопровождала ПМК 2 степени (73,8% случаев), дисфункция КЛА отмечена у 78,5% детей. Недостаточность аортального клапана выявлена у 19,0% мальчиков пубертатного периода. Диффузные изменения в миокарде определены у 46,2% детей этой группы, достоверно чаще выявляясь в пубертатном периоде (р<0,05).

Среди детей с изолированной АХЛЖ, единичная хорда выявлена у 71,9% обследованных, множественные - у 28,1%, аневризма МПП - в 3,1% случаев. Регургитация на митральном клапане в основном определялась 1 степенью, лишь в 14,1% случаев - второй.

Дисфункция МК диагностирована у 44,3% мальчиков, 34,5% девочек. Недостаточность МК - у 10,9% всех обследованных с АХЛЖ. Аномалии створок МК отмечались чаще у детей старшего школьного возраста (9,2%) по сравнению с детьми

младшего школьного возраста (1,6%), уплотнение створок и миксоматозная дегенерация клапана регистрировались без половых и возрастных отличий в 10,2 % и 3,9% случаев соответственно.

Дисфункция ТК отмечена более чем у половины детей (59,4%), дисфункция КЛА - у 39,8% детей. Недостаточность ТК и КЛА определялась лишь у мальчиков и составила 2,9% и 4,3% соответственно. Изменения в миокарде диффузного характера определялись у 12,5% детей с АХЛЖ (у 14,3% мальчиков и 10,3% девочек).

В группе детей с сочетанной формой СДСТС, кроме ПМК и АХЛЖ, зарегистрированы другие малые аномалии сердца: аневризма межпредсердной перегородки была выявлена на Эхо-КГ в 2,1% случаев у мальчиков и в 4 раза чаще у девочек, аневризма межжелудочковой перегородки также встречалась чаще у девочек (4,2%), чем у мальчиков (2,1%).Пролапс трикуспидального клапана отмечен у 2,6% детей.

Таблица 3

Эхокардиографические показатели при АХЛЖ в зависимости от возраста и пола

Показатели	7-11 лет				12 -16 лет			
	мальчики (п = 33)		девочки (п = 30)		мальчики (п = 37)		девочки (п = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МР 1 степени	25	75,8	18	60,0	24	64,9	18	64,3
МР 2 степени	4	12,1	3	10,0	6	16,2	5	17,9
Дисфункция МК	18	54,5	12	40,0	13	35,1	8	28,6
Недостаточность МК	4	12,1	2	6,7	4	10,8	4	14,3
Аномалия створок	1	3,0	-	-	3	8,1	3	10,7
Уплотнение створок	3	9,1	3	10,0	4	10,8	3	10,7
Миксомат. дегенерация	-	-	3	10,0	2	5,4	-	-
ТП Р 1 степени	13	39,4	16	53,3	17	45,9	11	39,3
ТП Р 2 степени	8	24,2	3	10,0	12	32,4	5	17,9
Дисфункция ТПК	19	57,6	19	63,3	22	59,5	16	57,1
Недостаточность ТПК	1	3,0	-	-	1	2,7	-	-
Р КЛА 1 степени	13	39,4	14	46,7	13	35,1	13	46,4
Р КЛА 2 степени	1	3,0	2	6,7	3	8,1	-	-
Дисфункция КЛА	19	57,6*	12	40,0	8	21,6	12	42,9
Недостаточность КЛА	1	3,0	-	-	2 .	5,4	-	-
Р АК 1 степени	-	-	1	3,3	-	-	1	3,6
Недостаточность АК	1	3,0	-	-	-	=-	-	-
Аневризма МПП	1	3,0	2	6,7	1	2,7	-	-
Аневризма МЖП	-	-	-	-	-	-	-	-
Диффузные измен, в миок	4	12,1	2	6,7	6	16,2	4	14,3

*Примечание: МК - митральный клапан, МР - митральная регургитация, ТПР - трикуспидальная регургитация, ТПК - трикуспидальный клапан, Р КЛА - регургитация на клапане легочной артерии, Р АК - регургитация на аортальном клапане, Н АК - недостаточность аортального клапана., МПП - межпредсердная перегородка, МЖП - межжелудочковая перегородка. * - достоверность между группами мальчиков и девочек по критерию согласия Пирсона x2 (p <0,05).*

Уплотнение створок митрального клапана было зарегистрировано у 24,7% детей, микроаномалии развития - у 5,3, миксоматозная дегенерация - у 4,7% детей с сочетанным вариантом СДСТС без возрастных и половых различий.

Регургитация 1 степени на митральном клапане отмечалась у 60,5% детей с сочетанием ПМК и АХЛЖ, 2 степени - у 39,5% детей. Регургитация 1 степени на трикуспидальном клапане увеличивалась в старшей возрастной группе от 33,3% до 58,9%, регургитация 2 степени, напротив, уменьшалась с 57,6% до 37,9%. На клапане легочной артерии у большинства детей (74,2%) отмечалась регургитация 1 степени.

Дисфункция трикуспидального клапана определялась у 71,6% детей, недостаточность ТПК - у 6,8%, дисфункция КЛА - у 62,1 % (у мальчиков 66,3%, у девочек - 57,9%), дисфункция аортального

Таблица 4

Эхокардиографические показатели при ПМК 1 степени в сочетании с АХЛЖ в зависимости от возраста и пола

Показатели	7-11 лет				12 - 16 лет			
	мальчики (п = 32)		девочки (п = 34)		мальчики (п == 63)		девочки (п = 61)	
	абс	%	абс	%	абс.	%	абс	%
МР 1 степени	16	50,0	24	70,6	40	63,5	35	57,4
МР 2 степени	16	50,0	10	29,4	23	36,5	26	42,6
Дисфункция МК	3	9,3	4	11,8	6	9,5	6	9,8
Недостаточность МК	10	31,3	6	17,6	12	19,0	14	22,9
Аномалия створок	2	6,3	3	8,8	3	4,8	2	3,3
Уплотнение створок	8	25,0	8	23,5	16	25,4	15	24,6
Миксомат. дегенерация	3	9,3	2	5,9	3	4,8	1	1,6
ТП Р 1 степени	9**	28,1	13*	38,2	36	57,1	37	60,7
ТП Р 2 степени	21**	65,6	17	50,0	23	36,5	24	39,3
ТП Р 3 степени	-	-	-	-	-	-	-	-
Дисфункция ТПК	26	81,3	23	67,6	42	66,7	45	73,8
Недостаточность ТПК	3	9,3	2	5,9	5	7,9	3	4,9
Р КЛА 1 степени	25	78,1	24	70,6	49	77,7	43	70,5
Р КЛА 2 степени	3	9,3	2	5,9	4	6,3	3	4,9
Дисфункция КЛА	26*	81,3	21	61,8	37	58,7	34	55,7
Недостаточность КЛА	1	3Д	1	2,9	2	3,2	1	1,6
Р АК 1 степени	4	12,5	2	5,9	3	4,8	3	4,9
Р АК 2 степени	-	-	-	-	-	-	-	-
Дисфунуция АК	2	6,3	1	2,9	3	4,8	-	-
Недостаточность АК	-	-	-	-	2	3,2	3	4,9
Аневризма МПП	1	3,1	4	11,8	1	1,6	5	8,2
Аневризма МЖП	1	3Д	1	2,9	1	1,6	3	4,9
Диффузные измен, в миок	7	21,9	6	17,6	5	7,9	8	13,1

Примечание: МК - митральный клапан, МР - митральная регургитация, ТП Р - трикуспидальная регургитация, ТПК - трикуспидальный клапан, Р КЛА - регургитация на клапане легочной артерии, РАК - регургитация на аортальном клапане. * - достоверность по критерию согласия Пирсона х 2 р <0,05, ** - р <0,005, ***- р <0,001 между группами 7-11 и 12-16 лет.

клапана преобладала в группе мальчиков (5,3%).

Диффузные изменения в миокарде левого желудочка, межпредсердной, межжелудочковой перегородок определялись в 13,7% случаев.

Таким образом, у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца в зависимости от варианта отмечаются особенности эхокардиографических изменений у 2/3 детей с сочетанным и изолированным ПМК 1 и 2 степени регистрировались дисфункция ТК и КЛА одновременно, при изолированной АХЛЖ - практически у каждого второго пациента. Преобладающей степенью митральной регургитации при ПМК 1 степени, как изолированных, так и в сочетании с АХЛЖ, является 1 степень. ПМК 2 степени в 81,5% случаях сопровождается регургитацией 2 степени, у девочек пубертатного периода в 23,5% - 3 степенью. Значимые эхокардиографические изменения, такие как недостаточность митрального и трикуспидального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, структурные изменения створок митрального клапана, диффузные изменения в миокарде, в большей степени регистрировались в группе с пролапсом митрального клапана 2 степени.

Литература

1. Беляева, JI.М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л.М Беляева, Е.К Хрусталева. - Минск: высшая школа. -1999. - С.25-67.
2. Демин, В.Ф. Значение неблагоприятных экологических факторов в формировании детской патологии / В.Ф Дёмин, СО Ключников, Г.Н Покидкина // Педиатрия. -1995.-№3.-С. 98-100.
3. Зелинская, Д.И. Педиатрическая служба России: перспективы развития /Д.И. Зелинская // Росс, вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - №2. - С.4-7.
4. Земцовский, Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В Земцовский- Санкт- Петербург: Политекс, 2002.-115 с.
5. Мартынов, А. И. Эхокардиографические и фенотипические исследования у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / А. И Мартынов, О.Б Степура, ОД. Остроумова // Рос. мед. вест. - 1997. - №2. -С.48-54.
6. Мартынов, А.И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана /А.И. Мартынов, О.Б.Степура, А.Б Шехтер // Терапевтический архив. - 2000. - №9. - С. 67-70.
7. Меньшикова, Л.И. Значение малых аномалий развития сердца в формировании сердечно- сосудистой системы у детей / Л.И.Меньшикова, В.И. Макарова., О.В Сурова // Рос. вест, перинатологии и педиатрии. - 2001. - №5. - С. 39-42.
8. Оганов, РГ. Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р.Г. Оганов, Е.С. Котовская, В.В Гемонов // Кардиология. - 1994. - № 10. - С. 22-27.
9. Орехов, К.В. Инфекционные заболевания детей и экология человека / К.В. Орехов- Ставрополь: Изд.: СГМА, 1999-С.3-11.
10. Орехов, К.В. Проблемы экологии человека / К.В Орехов.- Ставрополь: Изд. СГМА, 1998 -148 с.
11. Степура, О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца / О.Б. Степура /Автореф. дис. д-ра мед. наук. -М.-1995.-46 с.
12. Шамсиев, С.Ш. Руководство для участкового педиатра / С.Ш. Шамсиев, Н.П. Шабалов, Л.В. Эрман. - Ташкент «Медицина», 1990.-С. 118.
13. Школьникова, МА. Современная структура сердечно-сосудистых заболеваний у детей, лечение и профилактика. / МА. Школьникова., И.В. Леонтьева //Росс, вестник перинатологии и педиатрии. - 1997. - №6. - С. 14-20.
14. Barlow J. R Mitral valve billowing and prolapse an overview /J. R. Barlow //Aust. №2 J. Med. - 1992. - Vol.22. - Suppl 5.-P. 514-549.

ОСОБЕННОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА

А.С. КАЛМЫКОВА, ЭТ. ЗУРНАЧЕВА, Р.В. СТУПИН

Цель исследования: изучить особенности эхокардиографических изменений у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца

Материал и методы. Нами обследовано 500 детей от 7 до 16 лет с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (СДСТС). Всем исследуемым проводилась эхокардиография с допплеровским анализом.

Проведённое исследование установило, что дети с СДСТС имеют эхокардиографические особенности в зависимости от варианта синдрома дисплазии. У 2/3 детей с сочетанным и изолированным ПМК 1 и 2 степени регистрировались дисфункция ТК и КЛА одновременно, при изолированной АХЛЖ - практически у каждого второго пациента. Преобладающей степенью митральной регурпгации при ПМК 1 степени и АХЛЖ, как изолированных, так и в сочетании является 1 степень. ПМК 2 степени в 81,5% случаях сопровождается регургитацией 2 степени, у девочек пубертатного периода в 23,5% - 3 степенью. Значимые эхокардиографические изменения, такие как недостаточность митрального и трикуспидального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, структурные изменения створок митрального клапана, диффузные изменения в миокарде в большей степени регистрировались в группе с пролапсом митрального клапана 2 степени.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, малые аномалии сердца, дети

ECHOCARDIOGRAPHY ALTERATIONS IN CHILDREN WITH THE SYNDROME OF HEART CONNECTIVE TISSUE DYSPALASIA

KALMYKOVA A.S., ZURNACHEVA E.G., STUPIN R.V.

The research was aimed to study the echocardiographic features in children with heart connective tissue dysplasia syndrome (HCTDS).

Material and methods. The authors examined 500 children with HCTDS aged from 7 to 16 years. All subjects had undergone echocardiography with Doppler analysis.

It was revealed that echocardiography features depend on HCTDS type. 2/3 children with combined and isolated MVP of the 1st and 2nd degrees demonstrated TV and PV dysfunction simultaneously. The above dysfunction was observed practically in every second patient with isolated ALVC. Mitral valve regurgitation of the 1st degree prevailed at both isolated and combined MVP (1st degree) and ALVC. MVP of the 2nd degree in 81,5 % cases was accompanied by regurgitation of the same degree; among girls of puberty age in .23,5 % - by the 3rd degree of regurgitation. Significant echocardiographic changes as mitral and tricuspid insufficiency, interatrial septal aneurysm, structural alterations of mitral valve cusps and diffuse myocardial changes occurred more often in patients with the 2nd degree of MVP

Key words: heart connective tissue dysplasia syndrome, minor anomalies of heart, children

© Д.Ю. Айрапетов, В.А. Аксененко, 2006
УДК 616-007.17:618.177

РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Д.Ю. Айрапетов, В.А. Аксененко
Ставропольская государственная медицинская академия

Бесплодный брак - это отсутствие беременности при ведении регулярной половой жизни без предохранения в течение 12 месяцев [10]. Выделяют следующие формы бесплодия: трубно-перитонеальная, эндокринная форма, эндометриоз, иммунологическое бесплодие, аномалии половых органов. Трубно-перитонеальная форма является самой частой, самой изученной, но и наиболее трудной для коррекции формой бесплодия [8]. Бесплодие, обусловленное спаечным процессом в области органов малого таза и рентгенологически проходимыми маточными трубами, определяется как „перитонеальное" [2,7].

Выделяют две основные формы трубного бесплодия: нарушение функции маточных труб, органическое поражение маточных труб [11]. Причинами нарушения функции маточных труб являются: изменение синтеза половых гормонов, хронический психологический стресс по поводу бесплодия. Причинами органических поражений являются воспалительные заболевания половых органов, аппендэктомия, пельвио - или общий перитонит, оперативные вмешательства на внутренних половых органах, послеродовые осложнения - воспалительные и травматические, эндометриоз маточных труб, полипы эндометрия [11].

Гормональные нарушения являются причиной женского бесплодия в 35-40% случаев [1].

Предметом настоящего обсуждения является определение роли дисплазии соединительной ткани (ДСТ), одним из проявлений которой являются малые аномалии сердца (МАС) в формировании женского бесплодия.

Синдром дисплазии соединительной ткани (СДСТ) - нозологически самостоятельный синдром полигенно-мультифакториальной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии в сочетании с диспластическими изменениями соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких органов [5]. СДСТ сердца включает пролапс митрального клапана (ПМК), пролапсы трикуспидального, аортального и легочного клапанов, аномально расположенные хорды, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы [9].

Особую роль в диагностике наследственной патологии играет визуальная характеристика. Внешний вид больного зачастую позволяет распознать синдром, что называется, с первого взгляда [12]. Выявление 3-5 внешних признаков СДСТ свидетельствует о незначительном превышении порогового числа и диктует необходимость проведения диспансеризации. Уровень, составляющий 6-8 микроаномалий, характеризует выраженную соединительнотканную дисплазию сердечно-сосудистой системы [6].

Среди возможных патогенетических механизмов дисплазии соединительной ткани большое значение придается дефициту ионов магния. В условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген [4]. Магниевый дефицит выявлен, в частности, у больных с ПМК [3].

Течение ДСТ характеризуется увеличением частоты хронических рецидивирующих воспалительных процессов различной локализации. Формирование воспалительных заболеваний у данной категории больных связывают с нарушениями в иммунной системе [13].

При исследовании иммунного статуса пациентов со скелетной дисплазией выявлено снижение числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уровня сывороточного IgA, увеличение уровня IgG. У больных ДСТ с наличием хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний содержание в периферической крови СОЗ+лимфоцитов достоверно снижалось. Фагоцитарная функция у этой категории больных была повышена [14].

В связи с этим, вызывает интерес выявление роли функциональных изменений со стороны различных органов и систем при СДСТ, в том числе влияние на репродуктивную функцию.

Цель: определить роль ДСТ в механизме формирования трубноперитонеальной формы бесплодия.

Задачами исследования являлись:

1. определение частоты встречаемости внешних признаков ДСТ у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки (ВЗПМ) в анамнезе, установление частоты МАС у пациентов с внешними проявлениями ДСТ методом эхокардиографии; 2. определение уровня внутриклеточного магния в эритроцитах, иммунологических нарушений; исследование гормонального профиля; с целью подтверждения формы бесплодия.

Статистическую обработку данных осуществляли в пакете анализа STATISTICA, версия 6,0. Для определения достоверности разности средних величин использовался критерий Стьюдента (t). Для оценки достоверности различия сравниваемых групп использовался критерий соответствия x^2-

Материал и методы. На первом этапе был проведен анализ клинических данных у 157 женщин с ВЗПМ в анамнезе, проходивших профилактическое обследование в поликлинике краевой клинической больницы г. Ставрополя за период с 2004 по 2006 гг. Обследование включало изучение гинекологического анамнеза, жалоб, особенностей менструальной и репродуктивной функции, определение внешних проявлений СДСТ.

Предварительно на основании выявления и количественного анализа фенотипических признаков СДСТ (астенический тип телосложения, плоскостопие, варикозное расширение вен нижних конечностей, повышенная эластичность кожи, умение свернуть язык в трубочку, гипермобильность суставов, миопия, арахнодактилия, воронкообразная или килевидная грудная клетка, сколиоз, крыловидные лопатки, оттопыренные уши, неправильный рост зубов, диастема центральная, сандалевидная щель стопы, искривление носовой перегородки и др.) все обследованные были разделены на две группы: 1-я группа - 84 пациентки с внешними проявлениями ДСТ в количестве 5 и более; 2-я группа - 73 пациентки, у которых выявлено не более 3-х внешних признаков ДСТ.

Возраст больных варьировал в пределах 18 - 30 лет.

На основании собранного анамнеза и жалоб установлено, что в 1-й группе бесплодием страдают 49 (58,3%), что достоверно больше чем во 2-й группе, в которой бесплодием страдает 18 (24,7%) женщин ($p < 0,05$).

Менструальная функция у пациенток в обеих группах в большинстве случаев была не нарушена.

На втором этапе обследования всем пациенткам выполнена ЭхоКГ для выявления МАС; у 48 из них определен уровень внутриклеточного магния в эритроцитах: у 24-х пациенток 1-й группы и у 24-х 2-й группы; выполнено УЗИ органов малого таза, исследование гормонов крови для определения формы бесплодия. На третьем этапе было проведено иммунологическое обследование 60 пациенткам. На четвертом этапе пациенткам с бесплодием выполнялась диагностическая лапароскопия.

Результаты и обсуждение. По данным эхокардиографического исследования, у пациенток 1-й группы в 96,4% случаев обнаружен ПМК, у пациенток 2-й группы МАС не выявлены.

Уровень внутриклеточного магния при наличии МАС в 83,3% случаев оказался ниже нормы, что достоверно отличается от содержания внутриклеточного магния у пациенток без МАС, которое было ниже нормы в 37,5% случаев ($p < 0,05$).

УЗИ органов малого таза выполнялось всем пациенткам с бесплодием в середине менструального цикла (13-15 день) для определения размеров доминантного фолликула и на 16-18 день менструального цикла для определения овуляции. По нашим данным, овуляция произошла у пациенток с МАС в 98,5% случаев, а без МАС - в 94,4% случаев. Овуляция не произошла у пациенток, которые по данным УЗИ органов малого таза имели признаки поликистозных яичников наряду с анамнестическими указаниями на ВЗПМ.

У всех пациенток с бесплодием определялись уровни гормонов в крови. Выявлены незначительные гормональные нарушения, чаще укорочение II фазы менструального цикла у 7,4% с МАС и у 17,6% пациенток, не имеющих МАС. Учитывая полученные данные, можно предположить, что основной причиной бесплодия у данной категории больных является трубно-перитонеальный фактор.

У 60 пациенток, имеющих в анамнезе ВЗПМ, при проведении иммунологического обследования оценивали популяционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови, уровень сывороточных иммуноглобулинов. В качестве конт-

роля исследовали показатели иммунитета у 15 практически здоровых женщин без признаков СДСТ.

Из 60 обследованных женщин диагноз СДСТ был установлен у 30, у остальных 30 женщин признаков СДСТ выявлено не было. В зависимости от наличия трубно-перитонеального бесплодия все пациентки были разделены на дополнительные группы по 15 человек.

Таким образом, в процессе иммунологического обследования было сформировано 5 групп: 1 группа - практически здоровые женщины, без признаков СДСТ; 2 группа - женщины без признаков СДСТ, перенесшие ВЗПМ без последующего трубно-перитонеального бесплодия; 3 группа - женщины без признаков СДСТ, перенесшие ВЗПМ с последующим трубно-перитонеальным бесплодием; 4 группа - женщины с признаками СДСТ, перенесшие ВЗПМ без последующего трубно-перитонеального бесплодия; 5 группа - женщины с признаками СДСТ, перенесшие ВЗПМ с последующим трубно-перитонеальным бесплодием.

Анализируя полученные данные (табл. 1-4), можно констатировать, что у женщин без СДСТ, имеющих в анамнезе ВЗПМ без развившегося впоследствии бесплодия, основные показатели клеточного и гуморального иммунитета не отличаются от нормы, что может указывать на ведущую роль иммунитета в предотвращении трубно-перитонеального бесплодия на фоне перенесенных ВЗПМ. При возникновении трубно-перитонеального бесплодия на фоне перенесенного ВЗПМ вне зависимости от наличия СДСТ наблюдается выраженная иммунологическая дисфункция в виде снижения количества общих лимфоцитов за счет CD3, CD4, СЭ25-лимфоцитов, снижения уровня IgA и IgM. Обращает внимание, что при возникновении бесплодия после ВЗПМ на фоне СДСТ снижение количества CD4 и СБ25-лимфоцитов носит более выраженный характер, чем в случаях без СДСТ. Кроме того, сниженное количество CD3, CD4 и СВ25-лимфоцитов после ВЗПМ при СДСТ без последующего бесплодия может указывать на неблагоприятный иммунологический фон у больных СДСТ, предшествующий возникновению бесплодия.

После иммунологического обследования всем пациенткам с бесплодием выполнялась лапароскопия. Во всех случаях подтверждена трубно-перитонеальная форма бесплодия.

Заключение. Таким образом, частота фенотипических признаков СДСТ у женщин с бесплодием высока. При наличии МАС трубно-перитонеальная форма бесплодия после перенесенных ВЗПМ возникает чаще, чем у женщин без МАС. У пациенток, имеющих 5 и более внешних признаков ДСТ, в 96,4% случаев эхокардиографически выявляются МАС. Наиболее частым проявлением ДСТ сердца оказался ПМК. Низкий уровень внутриклеточного магния более, чем у половины пациенток с МАС подтверждает его значение в формировании ДСТ. СДСТ является причиной неблагоприятного иммунологического фона, запускающего иммунную дисфункцию, как фактор формирование трубно-перитонеального бесплодия.

Таблица 1

Показатели СйЗ-лимфоцитов периферической крови больных ВЗПМ в зависимости от наличия бесплодия и СДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n=15)	Больные женщины			
		без СДСТ		с СДСТ	
		нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)	нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)
№ группы	1	2	3	4	5
CD 3 (%)	55,27±2,02 N	54,35±2,19 N	38,47±3,45 ↓↓↓	46,48±1,28 ↓↓↓	35,47±2,38 ↓↓↓
CD 3 (x10⁹/л)	1,32±0,11 N	1,24±0,09 N	0,74±0,08 ↓↓↓	0,98±0,07 ↓	0,67±0,07 ↓↓↓

Примечание: достоверных отличий в иммунологических показателях между группами 1-2 не выявлено. Достоверные отличия определены между группами 1-3, 1-4, 1-5 (p<0,001).

Таблица 2

Показатели CP4-лимфоцитов периферической крови больных ВЗПМ в зависимости от наличия бесплодия и СДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n=15)	Больные женщины			
		без СДСТ		с СДСТ	
		нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)	нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)
№ группы	1	2	3	4	5
CD 4 (%)	35,40±1,55 N	35,60±1,77 N	30,47±1,23 ↓↓↓	29,60±0,96 ↓↓↓	25,13±1,77 ↓↓↓
CD 4 (x10⁹/л)	0,84±0,07 N	0,81±0,06 N	0,59±0,05 ↓↓↓	0,63±0,05 ↓	0,45±0,04 ↓↓↓

Примечание: достоверных отличий в иммунологических показателях между группами 1-2 не выявлено. Достоверные отличия определены между группами 1-3, 1-4 (p<0,05), 1-5 (p<0,001).

Таблица 3

Показатели C025-лимфоцитов периферической крови больных ВЗПМ в зависимости от наличия бесплодия и СДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n=15)	Больные женщины			
		без СДСТ		с СДСТ	
		нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)	нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)
№ группы	1	2	3	4	5
CD 25 (%)	17,37±1,40 N	18,00±1,28 N	13,47±0,62 ↓	13,80±0,56 ↓	11,20±0,56 ↓↓↓
CD 25 (x10⁹/л)	0,44±0,05 N	0,41±0,04 N	0,27±0,02 ↓↓	0,30±0,02 ↓	0,21±0,02 ↓↓↓

Примечание: достоверных отличий в иммунологических показателях между группами 1-2 не выявлено. Достоверные отличия определены между группами 1-3, 1-4 (p<0,05), 1-5 (p<0,001).

Таблица 4

Уровень иммуноглобулинов A, M и G в сыворотке крови больных ВЗПМ в зависимости от наличия бесплодия и СДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n=15)	Больные женщины			
		без СДСТ		с СДСТ	
		нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)	нет бесплодия (n=15)	есть бесплодие (n=15)
№ группы	1	2	3	4	5
IgA (г/л)	1,49±0,13 N	1,38±0,09 N	1,12±0,08 ↓	1,10±0,07 ↓	1,05±0,09 ↓↓
IgG (г/л)	17,19±0,51 N	17,05±0,52 N	22,10±0,41 ↑↑↑	17,07±0,39 N	20,23±0,32 ↑↑↑
IgM (г/л)	1,90±0,17 N	1,85±0,18 N	1,22±0,13 ↓↓	2,04±0,07 N	1,45±0,09 ↓

Примечание: достоверных отличий в иммунологических показателях между группами 1-2 не выявлено. У больных СДСТ без бесплодия наблюдалось достоверное снижение уровня IgA (p<0,05) и нормальный уровень IgG и IgM. У женщин с бесплодием вне зависимости от наличия либо отсутствия СДСТ обнаружено достоверное снижение уровня IgA (p<0,05), увеличение уровня IgG (p<0,001), снижение уровня IgM (p<0,05).

Литература

1. Боярский, Н. Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего / Н. Ю. Боярский // Проблемы репродукции.- 1997.-№4.-С. 61-68.
2. Гаспаров, А. Трубно-перитонеальное бесплодие / А. Гаспаров, Н. Волков, И. Корнеева // Проблемы репродукции. - 1999. - №5. - С. 43-44.
3. Городецкий, В.В. Дефицит магния в организме / В.В. Городецкий, О.Б Талибов // Препараты магния в медицинской практике.- М., 2005. - С. 14-16.
4. Донская, АА. Гемодинамика и показатели углеводного обмена у мужчин молодого возраста с дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией / АА. Донская // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1996. — 21 с.
5. Земцовский, Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский // Спб., - 2000. - 115 с.
6. Клеменов, А.В. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани у больных первичным пролапсом митрального клапана / А.В. Клеменов // Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. - М., 2005. - С. 53-56.
7. Кузнецова, Т. Диагностика и лечение бесплодного брака / Т. Кузнецова, Г. Туйчиева, Г. Быков // Под редакцией проф. Т. Пшеничниковой. М., 1988. - С. 53-59.
8. Кулаков, В.И. Трубно-перитонеальное бесплодие / В.И. Кулаков // Бесплодный брак. - М., 2005. - 94 с.
9. Мутафьян, О.А. Классификация и распространенность малых аномалий сердца / ОА. Мутафьян // Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. - Санкт-Петербург, 2005. -С. 75-76.
10. Сметник, В.П. Бесплодный брак / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович // Неоперативная гинекология. - М., 2000. - С. 435.
11. Сметник, В.П. Бесплодный брак / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович // Неоперативная гинекология. - М., 2000. - С. 446-447.
12. Ягода, А.В. Внешние и висцеральные стигмы дисморфогенеза у пациентов с малыми аномалиями сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Малые аномалии сердца. - Ставрополь, 2005. - С. 68-73.
13. Яковлев, В. Клинико-генеалогическая и структурно-функциональная характеристика синдромов дисплазии соединительной ткани и состояний, ассоциированных с ними / В. Яковлев, А. Глотов, А. Ягода // Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. - Ставрополь, 2005. - С. 29-32.

РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Д.Ю. АЙРАПЕТОВ, В.А. АКСЕНЕНКО

Цель. Определить наличие и выраженность ДСТ, иммунологические нарушения и их влияние на репродуктивную функцию женщин, имеющих в анамнезе воспалительные заболевания придатков матки (ВЗПМ).

Материал и методы. Изучались у 157 женщин с ВЗПМ в анамнезе особенности менструальной и репродуктивной функции, наличие и выраженность у этих пациенток ДСТ, иммунологические нарушения у 60 пациенток, гормонов крови у бесплодных женщин.

Результаты. ЭхоКГ - у пациенток 1-ой группы выявлены МАС в 96,4% случаев, у пациенток 2-ой группы МАС не выявлены. По данным гормонального исследования, лапароскопии подтверждена трубно-перитонеальная форма бесплодия; выявлены более выраженные нарушения иммунитета у пациенток с ДСТ, чем без нее.

Заключение. У женщин с МАС трубно-перитонеальная форма бесплодия после перенесенных ВЗПМ возникает чаще, чем без МАС. СДСТ является причиной неблагоприятного иммунологического фона, лежащего в основе формирования трубно-перитонеального бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, синдром дисплазии соединительной ткани, малые аномалии сердца

ROLE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE FEMALE STERILITY

AJRAPETOV D.J., AKSYONENKO V.A.

The purpose was to determine presence, severity and influence of connective tissue dysplasia (CTD) and immune dysfunction on the reproductive function of women with a history of inflammatory diseases of uterus appendages (IDUA).

Material and methods. Menstrual and reproductive function, presence and severity of CTD were studied in 157 women with the history of IDUA, immune dysfunction - in 60 patients, hormones in blood - in infertile women.Results. Minor heart anomalies (MHA) in 96,4 % of cases in the 1-st group were revealed due to echocardiography. MHA defaulted among the patients of the 2-nd group. Laparoscopy and hormonal test confirmed salpingo-peritoneal form of sterility. More considerable immunity dysfunctions were observed in patients with CTD.

Conclusion. Salpingo-peritoneal form of sterility occurred more often after IDUA in women with MHA than without it. CTD could be the reason for adverse immune background of salpingo-peritoneal sterility.

Key words: sterility, connective tissue dysplasia syndrome, minor heart anomalies

© Коллектив авторов, 2006
УДК 616-002.3:616-089.168.1-06:616-089.86:616.345

СНИЖЕНИЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ТОЛСТОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА

С.В. Минаев, В.Ф. Доронин, Ф.В. Доронин, С.В. Тимофеев, В.С. Боташева
Ставропольская государственная медицинская академия

Болезнь Гиршпрунга представляет собой врождённое заболевание, характеризующееся хроническим застоем кишечного содержимого, расширением ободочной кишки с гипертрофией её стенки из-за недостаточности или полного отсутствия нервных ганглиев в толстой кишке [17].

Несмотря на значительные успехи в лечении этого заболевания, частота послеоперационных гнойно-септических осложнений остаётся высокой. Одномоментная брюшно-анальная резекция толстой кишки по Свенсону сопровождается большим числом послеоперационных осложнений со стороны колоректального соустья: несостоятельность швов - 6%, поздние стенозы - 8%, послеоперационный энтероколит - 39% [19]. В связи с указанным обстоятельством её применение у детей с врожденным мегаколоном в последние годы ограничено. Наибольшую распространенность получили недостаточно радикальные, но менее травматичные способы Дюамеля, Соаве и их усовершенствованные аналоги. По данным ряда авторов, летальность у оперированных детей составляет 2,8 - 31% [6, 15].

Одним из перспективных методов, обеспечивающих снижение послеоперационных осложнений, является системная энзимотерапия (СЭТ). Данный метод лечения основан на применении целенаправленно составленных смесей протеолитических ферментов и их кооперативном воздействии на весь организм в целом после частичного всасывания в пищеварительном тракте [5, 9].

Исследования, посвященные изучению механизмов формирования кишечных анастомозов, разработка новых способов хирургического лечения, позволяющих снизить частоту гнойно-воспалительных осложнений, до настоящего времени продолжают оставаться актуальными.

Целью данного исследования являлось сокращение количества гнойно-септических осложнений при формировании толстокишечного анастомоза.

Материал и методы. Клиническая часть работы проводилась на базе кафедры детской хирургии Краевой детской клинической больницы г. Ставрополя с 1988 по 2005гг. Под нашим наблюдением находилось 42 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 12 лет. Была использована видоизмененная методика операции Свенсона-Исакова с разделением ее на два этапа [3].

В ходе первого этапа, после чрезбрюшной мобилизации левых отделов толстой кишки с сохранением основной сосудистой аркады и насильственного растяжения заднепроходного сфинктера, производили резекцию кишки, эвагинированной через анус, и создавали временную трансанальную колостому. При этом, наряду с гипо- и аганглионарным участками ректосигмоидного и ампулярного отдела, по-возможности резецировали всю расширенную часть ободочной кишки. Благодаря этому, оставшаяся часть низведенной кишки вместе с брыжейкой свободно без сдавления размещалась в эвагинированной культе прямой кишки. Последняя отдельными узловыми швами подшивалась к стенке внутреннего цилиндра и брыжейке. Свободно свисающую часть выведенной кишки на газоотводной трубке фиксировали полосками лейкопластыря к коже ягодичной области и промежности. Межцилиндровое пространство дренировали латексными выпускниками. Через 12-14 дней выполняли второй этап оперативного вмешательства. Отсекали избыток выведенных кишечных цилиндров и окончательно формировали колоректальное

соустье однорядными сквозными швами синтетической нитью на расстоянии 1,5-2,0 см от переходной складки. После девульсии ануса производили вправление анастомоза.

Таблица 1

Распределение больных с болезнью Гиршпрунга в зависимости от анатомической локализации зон аганглиоза

Анатомическое расположение толстокишечного аганглиоза	Основная группа	Контрольная группа	Всего
Прямая кишка с переходом на сигмовидную	6	23	29
Прямая кишка и левая половина ободочной кишки	3	1	4
Правая половина толстой кишки	1	-	1
Экстраперитонеальная часть прямой кишки	2	6	8
Всего:	12	30	42

Все пациенты были разделены на 2 группы (табл.1) сопоставимые по полу, возрасту, количеству и виду перенесенных операций. В основной группе (12 детей), начиная с третьего дня после проведения первого этапа операции, в течение 3 недель применяли полиферментную терапию (вобэнзим по 1 драже на 6 кг массы тела 3 раза в сутки.). В состав 1 драже вобэнзима (Германия) входит: панкреатин 100 мг, бромелаин 45 мг, папаин 60 мг, трипсин 24 мг, химотрипсин 1 мг, амилаза 10 мг, липаза 10 мг, рутозид 50 мг. Оценку эффективности лечения осуществляли с использованием комплекса клинических и лабораторных показателей, а также определения макро - и микроскопических изменений в зоне формирования колоректального анастомоза.

Во второй части работы проводили эксперимент на 70 беспородных крысах (начальная масса 150 г). Под кислородно-эфирной смесью с местным обезболиванием линии разреза 0,25% раствором новокаина в асептических условиях выполнялась срединная лапаротомия с последующим формированием толстокишечного анастомоза в s кишечной трубки. После проведения гемостаза брюшную полость ушивали наглухо отдельными узловыми швами.

Перед выполнением операции и в послеоперационном периоде в опытной группе (35 животных) через зонд вводили вобэнзим в дозе 100 мг/кг в сутки. Перед введением драже вобэнзима измельчали и растворяли в 2,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Полученную взвесь вводили шприцом через металлический зонд в желудок за 30 минут до приема пищи 2 раза в сутки на протяжении 21 дня. Животным контрольной группы через зонд вводили физиологический раствор.

Выводили животных из эксперимента на 1-е, 3, 5, 10, 21 и 90-е сутки после его начала с последующим тщательным осмотром и оценкой состояния анастомоза и брюшной полости, с забором толстой кишки в зоне анастомоза и прилежащих органов (желудка, тонкой кишки, сальника) для гистологического исследования. Полученные образцы фиксировали 10% раствором нейтрального формалина и заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 8 - 10 микрон, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Полученные препараты исследовали с помощью светового микроскопа.

Математическая обработка и анализ полученных данных выполнялись с использованием методов вариационной статистики. Сравнительная оценка результатов заживления послеоперационной раны в эксперименте в основной и контрольной группах проводилась с помощью критерия %2 Пирсона [16].

Результаты и обсуждение. У 2 детей (6,6%) контрольной группы детей отмечалось развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде в виде спонтанного вправления низведенной кишки и параректального гнойника, которые были купированы консервативными мероприятиями. Послеоперационная летальность составила 3,3%. Поздние послеоперационные осложнения были представлены: спаечной кишечной непроходимостью - 1 (3,3%) и рецидивом запоров - 1 больной (3,3%). Последний устранили подслизистой внутренней миоэктомией по Линну.

В основной группе детей, получавших полиферментную терапию, отёк и воспалительные из-

менения в области колоректального соустья были слабо выражены. При этом срок между первым и вторым этапами оперативного лечения сократили на 2-3 суток. Наряду с локальным снижением активности воспалительного процесса, вобэнзим модулировал физиологические защитные реакции организма. Переносимость СЭТ в клинических условиях была хорошей, ни у одного больного не отмечалось побочных эффектов. На фоне лечения отмечалась ранняя активация больных, что делало лечение более эффективным.

В ходе проводимого лечения в основной группе ранних послеоперационных осложнений и летальности не наблюдалось.

Через 6-12 месяцев у большинства детей при пальцевом исследовании прямой кишки валик анастомоза с трудом определяли на высоте 3-4 см от переходной складки. Такое смещение линии анастомоза мы связываем с особенностями регенерации оставшейся части анального отдела прямой кишки и влиянием мышцы, поднимающей задний проход. Параллельно с удлинением анального канала происходило восстановление его замыкательной функции. Поздних стенозов соустья, каломазания и признаков энтероколита не отмечали.

Таким образом, отсроченное формирование колоректального анастомоза при операции брюшно-анальной резекции в сочетании с полиферментной терапией позволило снизить риск развития тяжелых послеоперационных гнойно - септических осложнений и добиться хороших отдалённых результатов.

В обеих группах животных через 1 сутки после начала эксперимента между стенками анастомоза отмечались отложения фибрина с лейкоцитами и эритроцитами. На брюшине кишки были видны десерозированные участки с десквамацией и разрушением эпителиальных клеток. Между клетками брюшины определяли скопления фибрина, полиморфноядерных лейкоцитов и гемолизированных эритроцитов. Подлежащая соединительнотканная строма брюшины была отечна, разрыхлена, с выраженными сосудистыми нарушениями (гиперемия сосудов, стазы, тромбоз, кровоизлияния), имело место острое экссудативное воспаление. В строме брюшины отмечалась лейкоцитарная инфильтрация. В стенке кишки, особенно в слизистой оболочке и подслизистом слое, определяли очаговые лимфоцитарные инфильтраты. В контрольной группе, кроме того отмечали эозинофильную инфильтрацию. То есть изменения в зоне анастомоза у животных опытной и контрольной группы были аналогичные.

Через 3 суток после эксперимента в обеих группах животных десерозированные участки брюшины в области анастомоза сохранялись. На поверхности этих участков были видны отложения фибрина с лейкоцитами. В контрольной группе сохранялись отек и гиперемия сосудов, кровоизлияния, диффузная инфильтрация серозной оболочки полиморфноядерными лейкоцитами с примесью эозинофилов. У животных опытной группы в подлежащей соединительнотканной основе брюшины отмечалось уменьшение отека, но сосудистые нарушения сохранялись в виде полнокровия сосудов, стазов, красных тромбов в просвете вен, кровоизлияний. Наблюдалась картина острого серозного воспаления: диффузная инфильтрация стромы брюшины лимфоцитами с примесью плазматических клеток, макрофагов. В 2-х наблюдениях из группы контроля были обнаружены микроабсцессы в серозной оболочке, а в просвете лимфатических сосудов - лейкоцитарные тромбы. В опытной группе признаков гнойного воспаления брюшины не отмечалось.

К 5-м суткам в обеих группах животных сохранялись десерозированные участки брюшины. У животных опытной группы значительная часть фибрина лизировалась, особенно по краям дефектов с пролиферацией мезотелиальных клеток в виде островков. В контрольной группе животных отек брюшины уменьшился, снизилась интенсивность сосудистой реакции. Брюшина была инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами с примесью эозинофилов. В составе инфильтрата увеличивалось количество лимфоцитов и плазматических клеток, особенно вокруг сосудов. В опытной группе отмечали исчезновение отека в подлежащей строме брюшины, растворение микротромбов, рассасывание кровоизлияний и исчезновение стаза.

Таким образом, уже к 5-м суткам в основной экспериментальной группе произошло полное восстановление кровообращения в системе микроциркуляции. В строме брюшины отмечалось уменьшение экссудации. На фоне умеренной диффузной инфильтрации лимфоцитами были обнаружены очаговые периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты. В зоне анастомоза и кишечной стенке отек уменьшился при сохраняющейся лимфоплазмоцитарной инфильтрации слизистой и подслизистой оболочек.

В контрольной группе животных только к 10-м суткам происходило истончение фибринозной пленки и рассасывание ее по краям, где были видны глыбки рыхлого фибрина. Наблюдалось сгла-

живание границ десерозированых участков, на их поверхности появлялся тонкий слой мезотелиальных клеток. Исчезал отек брюшины, нормализовалось кровообращение. В серозной оболочке определялись диффузно-очаговые, преимущественно лимфоплазмоцитарные, инфильтраты с примесью нейтрофилов и эозинофилов. В слизистом и подслизистом слоях кишки определялись преимущественно периваскулярные лимфоплазмоцитарные инфильтраты. У животных опытной группы фибрин практически полностью рассасывался, начиналось формирование молодой грануляционной ткани. Происходила нормализация кровообращения в системе микроциркуляции с полным исчезновением отека, уменьшалась интенсивность экссудативной фазы воспаления. Преобладала продуктивная реакция как проявление регенераторных процессов.

Через 21 сутки в контрольной группе животных отмечалось полное рассасывание фибрина с замещением его грануляционной тканью и образованием рыхлых сращений между листками висцеральной брюшины. Рыхлые сращения были богаты клеточными элементами: фибробластами, гистиоцитами, лимфоцитами, плазматическими клетками, местами встречались крупные многоядерные клетки. В опытной группе спайки состояли из грануляционной ткани, в которой, помимо новообразованных сосудов и клеточных элементов, определялись пучки новообразованных коллагеновых волокон, воспалительная инфильтрация грануляционной ткани отсутствовала. Экссудативная фаза воспаления трансформировалась в фазу пролиферации. В толще брюшины и в области анастомоза при этом встречались очаговые лимфоцитарные инфильтраты, расположенные преимущественно периваскулярно.

На 28-е сутки у животных контрольной группы в зоне анастомоза и между листками брюшины определялась созревающая грануляционная ткань, построенная в основном из пучков коллагеновых волокон с умеренным содержанием сосудов и клеточных элементов - фибробластов, фиброцитов, макрофагов, гистиоцитов, лимфоцитов. В толще брюшины определялись единичные лимфоцитарные инфильтраты, что свидетельствует о завершении процессов организации. В опытной группе созревающая грануляционная ткань в области анастомоза содержала большое количество волокнистых структур. Поверхность ее на значительном протяжении была покрыта регенерирующими мезотелиальными клетками. Воспалительная реакция полностью купировалась.

Полная мезотелизация брюшины наступала через 3 месяца после начала эксперимента. Спайки в обеих группах животных состояли из зрелой соединительной ткани, в том числе расположенные в зоне толстокишечного анастомоза.

Состояние толстокишечного анастомоза, по данным макроскопического исследования брюшной полости в опытной и контрольной группах животных, представлено в таблице 2. Расчеты подтвердили достоверность полученных данных, что дает возможность говорить о преимуществах в формировании толстокишечного соустья под воздействием полиферментного препарата вобэнзим.

Из полученных данных следует, что при оральном применении полиферментного препарата в области сформированного анастомоза последовательно более быстро развиваются процессы организации: от деструктивных (дисциркуляторных, воспалительных) до пролиферативных. Происходит быстрое лизирование фибрина в зоне повреждения брюшины, исчезает отек стромы брюшины, восстанавливается кровообращение в системе микроциркуляторного русла и уменьшается экссудативная фаза воспаления. При использовании энзимов воспалительная реакция носит асептический характер.

Полученные данные также свидетельствуют в целом об эффективности полиферментных препаратов, которые воздействуют на основные патогенетические звенья ряда состояний, встречающихся в клинической хирургии. Гидролитические ферменты ускоряют процессы катаболической фазы воспаления с более ранним переходом ее в анаболическую. Этому способствуют противоотечный, противовоспалительный, анальгетический, фибринолитический и иммуномодулирующий эффекты полиферментной терапии[8]. Патогенетическое применение ферментной терапии в послеоперационном периоде обусловливалось протеолитическим и противовоспалительным действием энзимов, позволяя уменьшить воспаление и отек в области кишечного анастомоза.

Проблема несостоятельности кишечного шва до настоящего времени остается неразрешенной. Высокий процент (4-32) несостоятельности швов после вмешательств на толстой кишке связывают с анатомо-физиологическими особенностями строения, характером и вирулентностью населяющей ее микрофлоры [1, 7, 13]. Поэтому создание оптимальных условий для заживления швов и анастомозов желудочно-кишечного тракта - основной резерв улучшения ближайших результатов в абдоминальной хирургии.

Как известно, целостность хирургических швов зависит от ряда причин - как со стороны

анастомозируемых органов, так и внеорганных. В экспериментальных работах [2] была показана важная роль коллагена при формировании соустья. В области наложенного анастомоза происходит два диаметрально противоположных процесса [18]. Первый обусловлен механической прочностью шва и зависит в большей мере от рядности наложенных швов. Второй процесс - это биологическая прочность (герметичность) шва, которая и определяется процессами коллагеногенеза. Диспропорция в состоянии этих двух факторов и таит в себе угрозу несостоятельности шва [4].

Существует точка зрения [14], что в первые дни после операции на кишечной трубке брюшная полость инфицируется кишечной микрофлорой, проникающей в нее из просвета оперированного органа через физически герметичный шов. При этом максимум микробной проницаемости кишечного шва приходится на 2-3-и сутки после операции и зависит от вида кишечного шва, его протяженности и концентрации микробов в просвете оперированного органа.

Выполнение нами промежностной колостомы при формировании колоректального анастомоза при брюшно-анальной резекции по Свенсону-Исакову у детей с болезнью Гиршпрунга позволило нам уменьшить угрозу несостоятельности толстокишечного соустья. Параллельное применение полиферментной терапии в послеоперационном периоде дало возможность не только ускорить процессы заживления за счет укорочения фаз воспаления, но и предотвратить несостоятельность толстокишечного анастомоза, а также развитие послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

Таблица 2

Оценка состояния анастомоза после проведения эксперимента

	Состояние анастомоза					
Группа обследованных	Несостоятельность	Ранняя спаечная непроходимость	Поздняя спаечная непрохо-димость	Фиксация анастомоза к другим органам брюшной полости	Фиксация спайками анастомоза к передней брюшной стенке	Удовл. формирование анастомоза
Контрольная	3	4	2	10	5	11
Опытная	2	-	1	6	3	23

Выводы

1. Использование полиферментного препарата вобэнзим приводило к минимизации гнойных процессов в области формирования кишечного анастомоза и обеспечивало асептический характер течения воспаления.

2. Отсроченное формирование колоректального анастомоза при операции брюшно-анальной резекции у детей с болезнью Гиршпрунга позволило снизить риск развития тяжелых послеоперационных гнойно-септических осложнений, сократить сроки лечения и достичь хороших отдалённых результатов лечения.

Исследование проводилось в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых докторов наук МД-1078.2005.7.

Литература

1. Бебуришвили, А. Спаечная болезнь брюшной полости / А. Бебуришвили, А. Воробьев, И. Михин // Эндоскопическая хирургия.- 2003. -№1. - С. 51-63.
2. Гостищев, В.К. Энзимотерапия неспецифической хирургической инфекции (экспериментально-клиническое исследование) / В.К. Гостищев // Автореф... докт. мед. наук., Москва, 1972. - 34 с.
3. Доронин, В. Методы хирургического лечения и послеоперационные осложнения при болезни Гиршпрунга у детей. / В. Доронин, В. Мартыненко, Н. Быков // В сб. Актуальные вопросы хирургии детского возраста, Ставрополь, 1995. - С . 26-30.
4. Запорожец А.А. Механизм возникновения и профилактика перитонита после операций на желудочно-кишечном тракте / А. А. Запорожец // Автореф. дис... докт. мед. наук. Минск, 1984.
5. Кошкин, В. Полиферментные препараты в хирургической практике. / В. Кошкин, С.Минаев , Ю.Спесивцев // СПб.: Человек, 2004, 112 с.
6. Красовская, Т. Острая форма болезни Гиршпрунга у новорождённых / Т.Красовская, И.Муратов, Т.Кобзева // Педиатрия. - 1995. - № 4 - С. 148-149.

между группами не выявлено.

Обсуждение. Представленные выше данные о частом выявлении ДСТ у молодых больных с признаками АГ подтверждают сведения [6,7] о возможности повышения АД при ДСТ. Хотя до недавнего времени принято было считать, что молодые люди с признаками ДСТ обычно склонны к гипотензивным реакциям вплоть до пресинкопальных и синкопальных состояний.

Следует подчеркнуть, что у всех изученных нами больных вторичный характер АГ исключался как с эндокринологических, так и почечных позиций (УЗИ почек, УЗДГ сосудов почек, креатинин крови и др.). Среди реальных патогенетических предпосылок повышения АД при ДСТ называют врожденные особенности строения сосудистого русла с нарушением периферического сопротивления, изменения нейровегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности, различные мембранопатии, личностные сдвиги [1,3].

Данные о влиянии ДСТ на течение АГ нам не удалось встретить в доступной литературе. Установлено, что подавляющее большинство молодых людей с артериальной гипертензией являются носителями большого числа стигм дизэмбриогенеза. Но при этом, как сообщалось нами ранее, их фенотип заметно отличается от фенотипа гипотоников. У пациентов с ДСТ показатели СМАД характеризуются менее выраженным повышением АД, то есть отличаются более мягким течением по сравнению с АГ, развившейся без дисплазии соединительной ткани.

Сочетание повышенного АД и ДСТ приводит к более выраженному изменению геометрии сердца, чем изолированная АГ. Анализ эхокардиографических показателей в двух группах молодых больных с повышенным АД в зависимости наличия или отсутствия у них признаков ДСТ показал, что конечно-диастолический размер левого желудочка был больше, чем в контроле, причем в группе пациентов с АГ и ДСТ этот показатель оказался максимальным. По размерам левого предсердия получена разница более 30% в группе пациентов с ДСТ и АГ. То есть, у пациентов с повышенным артериальным давлением на фоне дисплазии соединительной ткани сердца морфофункциональные изменения сердца оказались более выраженными, чем в группе больных АГ без ДСТ. Поэтому считаем возможным говорить о наличии диспластикозависимого ремоделирования. Несмотря на меньшую гемодинамическую нагрузку (менее выраженная АГ) при наличии ДСТ развивается более выраженная дилатация камер сердца. Причин этому несколько. Кроме малых аномалий сердца, наличие которых может усиливать гемодинамическую нагрузку, видимо, играют роль наследственно обусловленные особенности соединительнотканного каркаса, особенности его гистогенеза, которые способствуют более быстрому развитию структурной перестройки миокарда [2].

Полученные данные, во-первых, указывают на необходимость учета конституционально-наследственных особенностей при проведении оценки ремоделирования органов-мишеней в случае наличия АГ, а, во-вторых, создают обоснованную базу для дальнейшей разработки дифференцированных подходов к проведению кардиопротекции в рамках комплексной терапии АГ с учетом наличия или отсутствия ДСТ.

Выводы

1. Большинство молодых больных, направленных в стационар по поводу артериальной гипертензии, отличаются повышенной внешней стигматизацией.

2. Наличие ДСТ у молодых больных артериальной гипертензией приводит к некоторому снижению основных показателей суточного мониторирования АД.

3. Несмотря на более мягкий характер артериальной гипертензии при наличии ДСТ, структурная перестройка миокарда, особенно левых его отделов, и в первую очередь левого предсердия, у таких пациентов оказывается более выраженной по сравнению с больными артериальной гипертензиейбез ДСТ, что свидетельствует о диспластикозависимом ремоделировании миокарда у больных АГ при наличии у них соединительнотканной недостаточности.

Литература

1. Верещагина, Г. Н. Синдром артериальной гипертензии у молодых / Г.Н. Верещагина, М.А. Перекальская, О.В. Лисиченко // Клин. мед. - 2001. - № 5. - С . 56-60.
2. Вершинина, А.М. Роль патологии клеточных мембран в формировании артериальной гипертонии / А.М. Вершинина, Л.И. Гапон, Н.П. Шуркевич [и др.] // Тер. арх. - 1998. - № 12. - С. 24-28.
3. Вышиньска, Т. Артериальная гипертензия у детей и молодежи / Т. Вышиньска, П.И. Янушевич // Новости фармации и медицины: Сб. - Варшава, 1998. - С . 1-21.
4. Земцовский, Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. - СПб., 2000. -115 с.
5. Кобалава, Ж.Д. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое

значение / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская.. - М., 1999.-234 с.
Мартынов, А.И. Врожденные дисплазии соединительной ткани / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Вестн. Рос. АМН. - 1998. - № 2.- С. 47-54.
Оганов, Р.Г. Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р.Г. Оганов, Е.С. Котовская, В.В. Гемонов и др. // Кардиология. - 1994. -№ 10.-С. 22-27.
Glesby, M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. / M.J. Glesby, R.E. Pyentz // JAMA. - 1989. - Vol. 262. - P. 523-528.

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

СИ. ГОРБУНОВА, М.Е. ЕВСЕВЬЕВА

У 48 молодых больных артериальной гипертензией (АГ) проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ), исследование фенотипического статуса и семейного анамнеза. Оказалось, что АГ, протекающая на фоне ДСТ, отличается меньшим повышением суточных показателей АД в сочетании с былыними размерами левых отделов сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодой возраст, дисплазия соединительной ткани, суточное мониторирование АД, эхокардиография

FEATURES OF THE ARTERIAL HYPERTENSIA AND HEART ALTERATIONS IN YOUNG MEN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

GORBUNOVA S.I., EVSEVYEVA M.E.

Echocardiography, arterial blood pressure daily monitoring, examination of phenotypic status and family anamnesis were performed in 48 young patients with arterial hypertension. Arterial hypertension in dysplastic patients was remarkable for lesser increase of blood pressure daily parameters combined with prevalent sizes of left ventricular.

Key words: arterial hypertension, young age, connective tissue dysplasia, blood pressure daily monitoring, echocardiography

Метод диффузии в агар основан на сравнении угнетения роста тест-микроба определенными концентрациями антибиотика в испытуемом материале с угнетением его роста известными концентрациями стандарта антибиотика. Количество антибиотика определяли по калибровочной кривой, построенной с использованием стандартных растворов цефазолина по методике, предложенной СМ. Навашиным [1,6,7].

В качестве тест культуры использовали Bacillus subtillis, штамм 6633. В питательный агар Мюллер-Хинтон при температуре 40°С добавляли тест-культуру из расчета 1млрд микробных тел на 100 мл агара и разливали в чашки Петри по 20 мл. После застывания пробойником делали лунки диаметром 5 миллиметров и вносили в них по 0,1 мл вышеуказанных форм цефазолина. После инкубации в термостате при температуре 36,6°С в течение 18-24 часов учитывались результаты по размерам зон задержки роста в миллиметрах и соответствие этих величин в мкг/мл по калибровочной кривой.

Результаты исследований подверглись статистической обработке с использованием компьютерной программы «Биостат». Достоверность различий между группами определялась с использованием критерия $\%^2$. В группах определялась средняя величина (М) и ошибка средней величины (р).

Результаты. Водный раствор цефазолина - прозрачная жидкость без цвета и запаха. На третьей неделе исследования при температуре хранения +25°С на дне прозрачной склянки появились белые хлопья, на четвертой неделе аналогичный осадок появился и при температуре хранения +3-5°С.

Липосомальная эмульсия представляет собой раствор светло-коричневого цвета, без запаха. В течение всего исследования при температуре хранения +3-5°С органолептические свойства не изменялись. При температуре хранения +25°С на восьмой неделе на дне склянки у эмульсии появился нерастворимый осадок.

Липосомальный гель - прозрачный гель без цвета и запаха. В течение всего исследования органолептические свойства липосомального геля не изменялись. Не выявлено изменений органолептических свойств и у геля цефазолина в процессе двухмесячного наблюдения.

В ходе исследования противомикробной активности цефазолина в водном растворе уже в конце первой недели определяется снижение его активности на 10% от исходной, а через 1 месяц хранения его активность снизилась на 24%, причем условия хранения не влияли на сохранность антибактериальной активности (рис. 1).

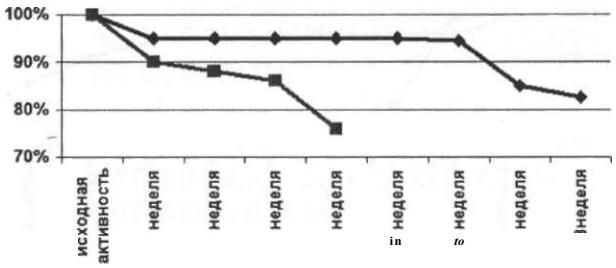


Рис. 1. Изменение противомикробной активности цефазолина в липосомальной эмульсии и в водном растворе при температуре хранения +25°С.

Противомикробная активность цефазолина в липосомальной эмульсии снизилась на 5% к концу первой недели при температуре хранения +25°С и сохранялась неизменной до 6 недели. К концу 8 недели ее активность снизилась на 17,5% от исходной (рис.1). При хранении в условиях холодильника активность липосомальной эмульсии не изменялась в течение 6 недель и к концу 8 недели снизилась на 1,5% (рис. 2).

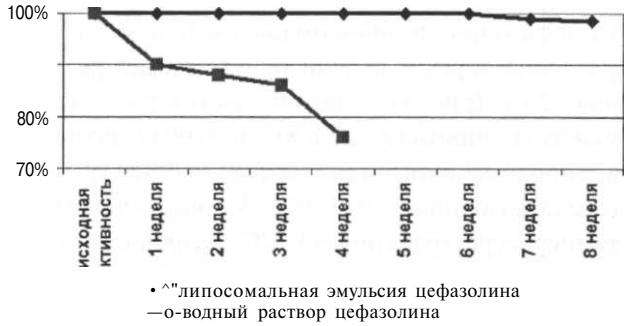


Рис. 2. Изменение противомикробной активности цефазолина в липосомальной эмульсии и в водном растворе при температуре хранения +3-5°С.

При сравнении антибактериальной активности цефазолина в водном растворе и в липосомальной эмульсии через 4 недели при температуре хранения +25°С установлено, что активность липосомальной эмульсии сохраняется на 95,71±1,304%, а водного раствора цефазолина снижается до 76,5±0,5%, различия активности цефазолина достоверны (^=301,992; р<0,001). При хранении при температуре +3-5°С активность цефазолина в водном растворе снижается до 76,5±0,5%, в липосомальной эмульсии сохраняется на исходном уровне (^=177,468; р<0,001). В геле цефазолин сохранял свою активность в течение двух недель при температуре хранения +3-5°С и к концу 4 недели его активность снизилась на 21% (рис. 4), тогда как при температуре хранения +25°С его активность снизилась на 21 % от исходной через две недели хранения (рис. 3).

Рис. 3. Изменение протизомикробной активности цефазолина в липосомальном геле и в геле цефазолина при температуре хранения +25°С.

Рис. 4. Изменение противомикробной активности цефазолина в липосомальном геле и в геле цефазолина при температуре хранении + 3-5°С.

Антибактериальная активность цефазолина в липосомальном геле снизилась на 5% к концу первой недели при температуре хранения +25°С и далее сохранялась до 4 недели на одном уровне. Через 8 недель хранения активность его снизилась на 16% от исходной (рис. 3). При температуре +3-5°С противомикробная активность липосомального геля сохранялась в течении 7 недель и к концу 8 недели снизилась на 1% от исходного уровня (рис. 4).

При сравнении антибактериальной активности цефазолина в липосомальном геле и в геле цефазолина через 2 недели при температуре хранения +25°С (рис. 3) выявлены достоверные отличия между группами ($\%^2$=254,305; p<0,001): активность в липосомального геле составила 95±1,054%, в геле цефазолина - 79±1,88%. К концу 4 недели при температуре хранения +3-5°С активность цефазолина в геле снижается до 78,83±0,83%, в то время как активность липосомального геля цефазолина сохраняется на 100% (рис. 4), причем различия активности цефазолина в этих формах достоверны (X^2=259,901;p<0,001).

К концу 8 недели противомикробная активность цефазолина при хранении в тепле составила в липосомальной эмульсии 82,5±0,61%, в липосомальном геле - 84±0,42%, достоверных отличий не выявлено (x^2=0,425; p>0,99). При хранении в условиях холодильника активность цефазолина в липосомальной эмульсии составила 98,5±0,52%, в липосомальном геле 99±0,21%, достоверных отличий изменения противомикробной активности не выявлено (x^2=0,227; p>0,99).

Выводы

1.Иммобилизация цефазолина в липосомы способствует длительному сохранению его противомикробной активности.

2.Противомикробная активность липосомальных форм цефазолина остается на уровне исходной при температуре хранения +3-5°С в течение 8 недель, а при температуре +25°С сохраняется на уровне 95% в течение 6 недель.

3. В ходе восьминедельного исследования не выявлено статистически достоверных отличий в изменении активности цефазолина в липосомальной эмульсии и в липосомальном геле.

4. Для оценки стабильности антибактериальных препаратов в липосомальных лекарственных формах может использоваться микробиологический метод определения концентрации антибиотика в жидкостях и тканях - метод диффузии в агар.

Литература

1. Государственная фармакопея СССР. - М.: Медицина, 1990.-С. 210-225.
2. Ефременко, В.И. Липосомы (получение, свойства, аспекты применения в биологии и медицине) / В.И. Ефременко. - Деп. В ВИНИТИ. 18.12.98., №3733-В98. - 263 с.
3. Ипатова, О.М. Фосфолипидная система доставки лекарственных веществ / О.М. Ипатова, А.И. Арчаков, А.С. Иванов // Тез. докл. VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (19-23 апреля 1999 г.). - М., 1999. - С. 412.
4. Кузякова, Л.М. Медикаментозное преодоление анатомических и клеточных барьеров с помощью липосом / Л.М. Кузякова, В.И. Ефременко. - Ставрополь, 2000. - 169 с.
5. Марголис, Л.Б. Липосомы и их взаимодействия с клетками / Л.Б. Марголис, Л.Д. Бергельсон. - М., 1986.-240 с.
6. Навашин,С.М. Рациональная антибиотикотерапия/С.М. Навашин, И.П. Фомина. - М.: Медицина, 1982. - 496 с.
7. Сравнительная оценка фармакокинетики различных лекарственных форм бензатин бензилпенициллина / Б.С. Белов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. - 2000. - Т. 45, №4. - С. 18-21.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ЦЕФАЗОЛИНА

В.А. БАТУРИН, Е.Н. ШИХАНОВА, Л.М. КУЗЯКОВА

Проведена сравнительная оценка стабильности противомикробной активности цефазолина в липосомальной эмульсии, липосомальном геле, в водном растворе и геле цефазолина при различных температурах хранения (+3-5°С и +25°С). Противомикробную активность цефазолина определяли методом диффузии в агар. Показано значительное снижение антибактериальной активности цефазолина в водном растворе и геле цефазолина по сравнению с липосомальными формами, а также длительное сохранение активности липосомальных форм цефазолина при температуре +3-5°С. Для оценки стабильности антибактериальных препаратов в липосомальных лекарственных формах авторами рекомендуется использовать микробиологический метод определения концентрации антибиотика в жидкостях и тканях - метод диффузии в агар.

Ключевые слова: цефазолин, липосомы, противомикробная активность

DETECTION OF CEPHAZOLIN LIPOSOMAL FORMS ANTIMICROBIAL ACTIVITY DURATION

BATURIN V.A., SHIKHANOVA E.N., KUZJAKOVA L.M.

The comparative assessment of cephazolin antimicrobial activity stability in the liposomal emulsion, liposomal gel, water solution and cephazolin gel was carried out at various temperature of storage (+3-5°C and +25°C). Cephazolin antimicrobial activity was detected by method of diffusion in agar. Significant decrease of cephazolin antibacterial activity in a water solution and cephazolin gel against liposomal forms, and also long preservation of cephazolin liposomal forms activity was shown at a temperature +3-5°C. For detection of antibacterial preparations stability in liposomal medicinal forms authors recommend microbiological method of detection of antibiotic concentrations in liquids and tissues - method of diffusion in agar.

Key words: cephazolin, liposomes, antimicrobial activity

О СТ. Фахириди, Н.Ш. Кайшева, 2006
УДК 614.27'28:615.2/.3.07 (470.638)

О ХАРАКТЕРЕ НАРУШЕНИЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ НАДЗОРНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ ПРИ ПРОВЕРКЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

СТ. Фахириди, Н.Ш. Кайшева
Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Обеспечение качества лекарственных средств (ЛС) имеет исключительное значение в деле эффективной реализации национальной лекарственной политики. Среди требований, предъявляемых законодательством РФ и ее субъектов к аптекам, особое место занимают те, которые касаются безопасности граждан [2]. Регламентация в сфере безопасности необходима, но сама система требований должна быть „прозрачной". Система же контроля соблюдения этих требований должна не только быть эффективной (с точки зрения государства), но и не создавать для муниципалитетов и бизнеса непреодолимых препятствий в развитии аптечной сети.

Аспекты понятия „безопасность" в отношении аптек многогранны, их можно сгруппировать по таким основным пунктам как: противокриминальный аспект, безопасность оборота наркотических, сильнодействующих и ядовитых веществ, санитарная безопасность и др. К числу наиболее опасных экономических преступлений в фармации относятся незаконный оборот наркотических веществ, прекурсоров и фальсифицированных ЛС [3], которые представляют угрозу для жизни и здоровья населения, наносят значительный экономический и социальный ущерб государству и легальным субъектам фармацевтического рынка. Одним из основных направлений фармацевтической деятельности является контроль качества и обеспечение безопасности потребления реализуемых ЛС. Перечисленные аспекты безопасности являются значимыми и для аптечных учреждений г. Пятигорска.

Целью исследования явился анализ характера нарушений в деятельности аптечных учреждений г. Пятигорска, установленных по результатам контроля надзорными организациями для предотвращения этих нарушений.

Материал и методы. В периоды 25.10.04 - 25.12. 04 г. и 25.02.05 - 25.04.05 г. в Пятигорске проводилась операция "Таблетка", цель которой состояла в выявлении возможных правонарушений в деятельности аптечных учреждений. Для сокращения числа проверок со стороны различных ведомственных и вневедомственных органов данные проверки носили комплексный характер. Первая проверка была плановой, а предметом второй (внеплановой) являлся контроль исполнения предписаний об устранении выявленных нарушений. Проверки проводились специальной комиссией, в состав которой входили сотрудники милиции, специалисты территориального органа здравоохранения, департамента потребительских цен, управления по борьбе с экономическими преступлениями, центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора и общества по защите прав потребителей. В течение указанного периода было проверено 14 аптечных учреждений как с муниципальной, так и с частной формой собственности.

Проверки проводились на основании распоряжения органов государственного контроля, в котором указаны должностные лица, уполномоченные на проведение проверок; наименование юридических лиц, фамилия, имя, отчество индивидуальных предпринимателей, в отношении которых проводились проверки; цель, задачи и предмет проводимых проверок; правовые основания (нормативные правовые акты) проведения мероприятий по контролю. По результатам контроля должностными

лицами, осуществлявшими надзор, составлялись акты экспертизы фармацевтической деятельности аптечных учреждений, в которых указывались сведения о результатах проверки, в том числе о выявленных нарушениях, об их характере, о лицах, на которых возлагается ответственность за совершение этих нарушений. К данным актам прилагались акты об отборе образцов ЛС, протоколы проведенных испытаний и экспертиз, объяснения ответственных должностных лиц. Один экземпляр указанных документов вручался руководителям юридических лиц. По выявленным административным правонарушениям должностными лицами органов государственного контроля составлялись протоколы и давались предписания об устранении выявленных нарушений.

Из документов нами проанализированы акты экспертизы фармацевтической деятельности аптечных учреждений, акты об отборе образцов ЛС, протоколы проведенных испытаний и экспертиз, протоколы о выявленных административных правонарушениях. При исследовании был использован региональный подход и метод документального анализа.

Таблица

Результаты выявленных правонарушений в деятельности аптечных учреждений

№	Аптечная организация	Форма собственности	Нарушения (в соответствии с кодексом об административных правонарушениях)
1.	Аптечный киоск „Лимитед"	Частная	14.15.
2.	Аптека № 4	Муниципальная	14.15.
3.	Аптека „Летар"	Частная	14.15.
4.	Аптечный пункт курортной поликлиники им. Н.И. Пирогова	Муниципальная	14.2., 14.4.
5.	Аптечное ООО „Гигиея"	Частная	14.2., 14.6.
6.	Аптечный магазин „Лавка жизни"	Частная	
7.	Аптечный пункт рынка „Людмила"	Частная	14.2., 14.6.
8.	Аптечный пункт № 4 центральной городской больницы	Муниципальная	14.2., 14.4.
9.	Аптечный пункт № 2 центральной городской больницы	Муниципальная	14.4., 14.15
10.	Аптечное частное предприятие Федоровой В.М.	Частная	14.2.
11.	Аптечное ООО „Стройтехцентр"	Частная	14.2., 14.8.

Результаты и обсуждение. В 11 аптечных учреждениях из 14, подвергшихся контролю, были выявлены правонарушения (табл.). Выявленные нарушения соответствовали следующим статьям Кодекса об административных нарушениях [1]:

статья 14.2. - „Незаконная продажа товаров (иных вещей), свободная реализация которых запрещена или ограничена";

статья 14.4. - „Продажа товаров, выполнение работ либо оказание населению услуг ненадлежащего качества или с нарушением санитарных правил";

статья 14.6. - „Нарушение порядка ценообразования";

статья 14.8. - „Нарушение иных прав потребителей";

статья 14.15. - „Нарушение правил продажи отдельных видов товаров".

Кроме того, комиссией отмечены другие нарушения:

- реализация товаров без выдачи покупателю кассового чека;
- реализация БАДов без удостоверения качества;
- отпуск „Ливиала" без рецепта;
- отсутствие вторичной упаковки и инструкции по применению ЛС;
- неверное выставление товаров на прилавок;
- нарушение требований температурного режима хранения ЛС;
- несоблюдение чистоты в помещениях.

В некоторых случаях закупочная цена на льготные ЛС (альдецин, аспаркам, баралгин, кавинтон, верошпирон, коринфар) превышала регулируемые розничные цены соответствующих ЛС, находящихся в свободной реализации.

Среди особо востребованных ЛС зачастую отсутствовали препараты из групп: сердечно-сосудистых (предуктал, кардикет, трентал), ноотропов (пирацетам), ферментов (панкреатин), инсулинов

(микстарт, лонгу с).

В аптечном частном предприятии Федоровой В.М. были обнаружены фальсифицированные ЛС: кавинтон, но-шпа (4 ампулы).

По результатам проверок комиссией направлено в лицензионный комитет представление на приостановление действия лицензии аптечных организаций на реализацию ЛС.

Анализируя факторы, способствующие нарушениям в деятельности аптечных организаций, в качестве наиболее значимых факторов можно отметить следующие:

- несовершенство нормативно-правовой базы в сфере обращения ЛС;
- присутствие на фармацевтическом рынке большого числа посредников, что затрудняет эффективное внедрение мер контроля со стороны государства;
- несовершенство практики контроля качества ЛС;
- неэффективное сотрудничество между заинтересованными сторонами.

В ходе второй проверки тех же аптечных учреждений установлено, что выявленные при первой проверке правонарушения устранены.

Заключение. В результате проверок деятельности 14 аптечных учреждений г. Пятигорска специальной комиссией, состоящей из сотрудников милиции, специалистов территориального органа здравоохранения, департамента потребительских цен, управления по борьбе с экономическими преступлениями, центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора и общества по защите прав потребителей, в 11 аптечных учреждениях выявлены правонарушения административного характера. Кроме того, выявлены фальсификаты двух наименований ЛС, отмечены нарушения по ценообразованию на 6 наименований льготных ЛС, по частому отсутствию особо востребованных ЛС, проведению кассовых операций, реализации ЛС, отпускаемых по рецепту врача, реализации БАДов, по обеспечению санитарно-гигиенического режима в аптечных учреждениях, отсутствию упаковок и инструкций по применению ЛС при их выдаче покупателям, неверному выставлению товаров на прилавок.

Проведен анализ факторов, способствующих нарушениям в деятельности аптечных организаций, выделены наиболее значимые факторы.

Литература

1. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях. - М.: ЭЛИТ, 2006. - 248 с.
2. Лошаков, Л.А. Законодательное и нормативное регулирование лекарственного обеспечения на уровне субъектов Российской Федерации / Л.А. Лошаков, А.А. Лин, С В. Синотова // Экономический вестник фармации, 2003. - № 5- С. 5-8.
3. Селютин, О.А. Фальсифицированные лекарственные средства. Опыт работы по борьбе с подделками ЛС в Воронежской области / О.А. Селютин // Экономический вестник фармации, 2003. - № 12. - С. 52-55.

О ХАРАКТЕРЕ НАРУШЕНИЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ НАДЗОРНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ ПРИ ПРОВЕРКЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

СТ. ФАХИРИДИ, Н.Ш. КАЙШЕВА

Целью исследования явился анализ характера нарушений в деятельности аптечных учреждений г. Пятигорска, установленных по результатам контроля надзорными организациями. Операция "Таблетка", проведенная специальной комплексной комиссией в 14 аптечных учреждениях г. Пятигорска, позволила выявить в 11 из них правонарушения административного характера и случаи реализации фальсифицированных ЛС. По результатам проверок в лицензионный комитет направлено представление на приостановление действия лицензии ряда аптечных организаций на реализацию ЛС.

Ключевые слова: правонарушения, аптечные учреждения, фальсифицированные лекарственные средства

ABOUT NATURE OF THE INFRINGEMENTS IDENTIFIED BY SUPERVISING ORGANIZAIONS AUDIT OF PHARMACEUTICAL INSTITUTIONS

FAHIRIDI S.T., KAJSCHEVA N.S.

Nature of infringe! nents in the operation of Pyatigorsk-city pharmaceutical institutions has been described according to the results of the supervising organizations control. Operation "Tablet" was carried out by special commission in 14 chemist's shops and made it possible to reveal administrative offences and cases of adulterated medical products selling in 11 of them. By the results of audit application on suspending of license validity at some pharmaceutical organisations was sent to the license committee.

Key words: offences, pharmaceutical organisations, adulterated medical products

© Коллектив авторов, 2006
УДК: 616.37-002:616.127

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ И КАТАЛАЗЫ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

П.С. Филипенко, Г.С. Ивченко, Г.В. Потапов
Ставропольская государственная медицинская академия

В живых организмах источником H_2O_2 служат ферментативные реакции с оксидами, переносящими два электрона на молекулу кислорода: ксантиноксидазой, оксидазой а - аминокислот, а также реакция дисмутации, катализируемая супероксиддисмутазой (СОД) [1]. В присутствии миелопероксидазы происходит образование высокореакционных гипогалоидов (HOC1, HOBr, HOJ, HOSCN), которые участвуют в разрушении бактерий гранулоцитами [11]. Генерация H_2O_2 приводит к закислению среды в очаге воспаления, индуцирует диссоциацию железа из ферритина. Таким образом, усиливается цитотоксическое действие самой H_2O_2, которое увеличивается в 10-1000 раз в присутствии ионов железа [8]. Гипогалоиды, H_2O_2, OH мигрируют из очагов воспаления в ткани и кровь. Гипогалоиды в крови ингибируют б 1-антитрипсин, переводят коллагеназу в активное состояние, индуцируя перекисное окисление липидов (ПОЛ) [3]. **Для поддержания гомеостаза в условиях повышенного образования H_2O_2, супероксидных радикалов в организме действует система защиты: глутатионпероксидаза (ГПО) и катал аза** (КА) [6,9]. **Первая из них эффективно функционирует при малых концентрациях перекиси, вторая - при высоких.**

Материал и методы. Была изучена роль каталазы и глутатионпероксидазы плазмы крови в механизмах пероксидации при остром панкреатите. Объектом служили 48 **больных различными формами острого панкреатита, которые были распределены на** 2 **группы: в первую группу вошли** 36 **пациентов с отечной формой острого панкреатита, во вторую -** 12 **больных с панкреонекрозом. Контролем служила сыворотка крови** 21 **донора, не страдающего аллергией и желудочно-кишечными заболеваниями.**

Кровь для исследования брали шприцем, смоченным гепарином (5000 Ед /мл), в день поступления в стационар и перед выпиской. Образцы крови охлаждали жидким азотом и хранили до исследования в герметично укупоренных флаконах при температуре -75° С. Перед исследованием кровь размораживали в холодильнике при температуре - 4° С. Форменные элементы отделяли центрифугированием при 1000 g, 15 минут. В плазме крови определяли диеновую конъюгацию (ДК) ненасыщенных жирных кислот по методу И. Д. Стальной с учетом рекомендаций М. А. Волчегорского и соавт. [2], для исключения влияния гемоглобина и других веществ нелипидной природы на результаты реакции. Малоновый диальдегид (МДА) определяли по его реакции с тиобарбитуровой кислотой [5]. Концентрацию продуктов ПОЛ пересчитывали на суммарные липиды [6]. Активность глутатионпероксидазы (ГПО; кф 1.11. 1.9.) определяли по методу D. E. Paglia и W. N. Valentine [8], каталазы (кф 1.11. 1.6.) по методу М. А. Королюк и соавт. [4].

Результаты и обсуждение. При исследовании плазмы крови больных с отеком поджелудочной железы (ПЖ) в остром периоде заболевания обнаружено значительное увеличение концентрации первичных продуктов ПОЛ - ДК до 119,07±1,05 ммоль/мг общих липидов ($p<0,001$). Наряду с увеличением в плазме крови первичных продуктов ПОЛ, в этой группе больных несколько нарастает концентрация МДА ($p<0,1$). Деструктивный процесс в ПЖ сопровождается ростом в плазме кро-

ви не только концентрации ДК, но и вторичных продуктов ПОЛ, в частности МДА. Так, уровень ДК увеличивается до 121,540±2,797 ммоль/мг общих липидов (p<0,001), а МДА - до 0,778 ± 0,015 ммоль/мг общих липидов (p<0,001). У доноров эти значения соответствовали 75,503±0,609 и 0,545±0,11 ммоль/мг общих липидов.

Таким образом, при остром панкреатите в плазме крови отмечается активация процесса пероксидации липидов. У больных с отеком ПЖ он завершается на стадии зарождения цепей, а у больных с деструктивным процессом в ПЖ заканчивается образованием конечных продуктов ПОЛ.

Активация процессов пероксидации липидов у больных с отечной формой панкреатита сопровождается увеличением активности ГПО более, чем в 6 раз (соответственно 432,170±3,165 при 72,186±0,869 нмоль НАДФН2/мин/мг белка (p<0,001) у доноров. Для второй группы пациентов была характерна более высокая, чем для первой, активность фермента - 455,620±4,107 нмоль НАДФН2 мин/мг белка (p<0,01).

Анализируя показатели активности каталазы в остром периоде заболевания, мы выявили повышение активности фермента в 1-й группе в 3,9, а во второй - в 4,6 раза. Менее выраженное повышение активности каталазы, чем ГПО, при отечной форме панкреатита, на наш взгляд, может быть объяснено низкой концентрацией перекиси водорода в плазме крови в связи с менее выраженным образованием активных форм кислорода при данной форме заболевания. У больных с деструктивным процессом в ПЖ, наряду со значительным увеличением концентрации как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ, отмечена более высокая активность каталазы в плазме крови, чем у больных с отеком ПЖ, что свидетельствует о значительном увеличении концентрации H_2O_2. Так как каталаза имеет низкое сродство к H_2O_2 и не может эффективно обезвреживать небольшие концентрации перекиси водорода, основная нагрузка в процессе детоксикации H_2O_2 у больных с отеком ПЖ выпадает на ГПО, а у пациентов с панкреонекрозом - на каталазу.

После проведенного «традиционного» лечения состояние больных обеих групп улучшилось. Наряду с клиническим улучшением и нормализацией общеклинических лабораторных показателей изменился характер образования активных метаболитов кислорода и активность ферментов, участвующих в их детоксикации.

Так, у больных первой группы уровень ДК снизился до уровня, достоверно не отличимого от такового у доноров. Активность каталазы нормализовалась, а активность ГПО оставалась повышенной (251,140±2,135 при значениях 72,186±0,869 нмоль НАДФН2/мин/мг общих липидов у доноров, (p<0,001)). У пациентов с деструктивным процессом в ПЖ процесс образования органических продуктов ПОЛ обрывается на стадии зарождения цепей, в связи с чем концентрация МДА не превышала контрольных показателей у доноров, а уровень ДК оставался повышенным по сравнению с донорами (87,939± 1,264 ммоль/мг липидов, (p<0,001)). Повышенной оставалась активность каталазы (19,196±0,61 мкат/мг белка, (p<0,01)) и ГПО (282,160±2,786 нмоль НАДФН2 /мин/мг общих липидов, (p<0,001).

Выводы

1. У больных острым панкреатитом наблюдается активация процессов ПОЛ.

2. У больных с отеком поджелудочной железы процесс образования органических перекисей липидов обрывается на стадии зарождения цепей - ДК, а у пациентов с деструктивным панкреатитом процесс пероксидации липидов становится необратимым с образованием промежуточных продуктов ПОЛ.

3. Детоксикация активных метаболитов кислорода у больных с отечной формой острого панкреатита осуществляется преимущественно в реакциях окислительно-восстановительного перехода глутатиона, а у больных с деструктивным процессом в ПЖ разложение гидроперекисей липидов происходит как в глутатионпероксидазной, так и в каталазной реакциях.

Литература

1. Арчаков, А.И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А.И. Арчаков, Н.М. Мохосев // Биохимия. - 1989. - Т. 54, вып. 2. - С. 179.
2. Волчегорский, И. Н. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-пропропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии. - 1989. - № 1.-С. 127-131.
3. Деденко, И.К. Процессы свободно-радикального окисления у больных деструктивным панкреатитом и их коррекция с помощью гемосорбции / И.К. Деденко // Клинич. медицина. - 1988. - № 11. - С. 86-88.
4. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19.
5. Стальная, И.Д. // Современные методы в биохи-

мии / под ред. В.Н. Орехович. - М., 1977. - С. 63-64.
Ивченко, Г.С. Зависимость изменения активности свободнорадикальных процессов от сроков развития острого панкреатита: дис... канд. мед. наук / Г.С. Ивченко. - Ставрополь, 2006. - 135 с.
Таранова, Н. П. Микрометод определения общих липидов в лимфоцитах и другом биологическом материале / Н. П. Таранова, Л. В. Говорова // Вопр. мед. химии. - 1987. - № 2. - С. 132-136.
Филин, В.И. Острый панкреатит и его осложнения / В.И. Филин, Г.П. Гидирим. - Кишинев : Штиинца, 1982.-148 с.
9. Филипеню,П.С.Механизмьшовреждения и защиты поджелудочной железы при остром панкреатите: дис.... д-ра мед. наук / П.С. Филипенко. - Ставрополь, 1996. - 335 с.
10. Paglia, D. E. Studies on the quantitative and qualitative characterisation et erythrocyte glutathione peroxidase / D. E. Paglia, W. N. Walentine // J. Lab. Clin. Med. - 1957.-Vol. 1.-P. 158-169.
11. Wefers, H. Oxidation of glutathione by the superoxide radical to the disulfide and the sulfonate yielding singlete oxygen / H. Wefers, H. Sies // Eur. J. Biochem. - 1983. - Vol. 137, № 1 - 2. - P. 29-36.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ И КАТАЛАЗЫ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

П.С. ФИЛИПЕНКО, Г.С. ИВЧЕНКО, Г.В. ПОТАПОВ

Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ферменты антиперекисной защиты исследовали в крови у 48 больных различными формами острого панкреатита (ОП).

Установлено, что у больных острым панкреатитом происходит активация свободнорадикальных процессов. При наличии отека поджелудочной железы процесс перекисного окисления липидов обрывается на стадии образования первичных, а у пациентов с деструктивным панкреатитом вторичных продуктов ПОЛ и становится необратимым. В зависимости от формы ОП изменяется активность ферментов, участвующих в инактивации продуктов свободнорадикального окисления: у больных с отеком поджелудочной железы более выражена активность глутатионпероксидазы, а при деструктивных формах острого панкреатита - каталазы.

Ключевые слова: острый панкреатит, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты

GLUTATHION PEROXIDASE AND CATALASE ACTIVITY IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH AN ACUTE PANCREATITIS

FILIPENKO P.S., IVCHENKO G.S., POTAPOV G.V.

Lipid peroxidation (POL) products and antiperoxide protection enzymes were measured in the blood of 48 patients suffering from various forms of an acute pancreatitis (AP). Acute pancreatitis turned out to be accompanied by activation of the free radical processes. In the cases of pancreatic edema POL processes breaks at the stage of primary POL products formation, and in patients with destructive pancreatitis - at the stage of secondary POL products, and becomes irreversible. Activity of the enzymes inactivating POL products depends on AP type: glutathion peroxidase activity was more expressed in patients with pancreatic edema, and catalase - in its destructive forms.

Key words: an acute pancreatitis, lipid peroxidation, antioxidant enzymes

© Ю.А. Краснокутский, 2006
УДК «405»: 616 - 089. 48: 616. 367

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРЕБЫВАНИЕ СКРЫТОГО ДРЕНАЖА В ГЕПАТИКОХОЛЕДОХЕ

Ю.А. Краснокутский
ГУЗ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»

Скрытый (погружной, потерянный) дренаж в хирургии желчевыводящих путей впервые применил E. Doyen в 1892 году [3]. Первыми успешно использовали линейный погружной дренаж в 1910 году и Wilms в 1912 году [1,4,6].

В современной хирургии скрытый дренаж облегчает формирование билиодигестивных соустий, обеспечивает раннюю декомпрессию швов, предупреждает сужение анастомозов [3,4,5].

Наряду с достоинствами скрытого дренажа в раннем послеоперационном периоде, имеется один общий недостаток для дренажей, выполненных из различных материалов (красная и латексная резина, полиэтилен, силикон, лавсан) - их низкая инертность [1, 3, 4].

Многочисленные исследования подтверждают мнение о низкой инертности дренажей и рекомендуют использовать их в тех случаях, когда имеется большая вероятность самопроизвольного отхождения или неинвазивного удаления дренажа эндоскопом.

Среди осложнений при использовании скрытых дренажей на первом месте стоит механическая желтуха, возникающая в результате обтурации просвета солями желчных кислот с образованием полимера желчных пигментов не растворимого в воде, спирте, хлороформе, щелочах, разведенной кислоте [3, 4]. Описаны случаи как преждевременного отхождения потерянного дренажа, так и чрезмерно длительного пребывания его в просвете билиодигестивного анастомоза [3].

Самостоятельное отхождение дренажа может затянуться до 12-18 месяцев без нарушения работоспособности больного [3,4]. Время нахождения скрытого дренажа в желчных протоках составляет, по разным данным, от 2-3 недель до 6-лет [1-4].

Пребывание резинового скрытого дренажа в гепатикохоледохе на протяжении 12 лет с развитием механической желтухи представляется достаточной редкостью.

Приводим наше наблюдение.

Больная Н., 51 года, поступила в хирургическое отделение 24 марта 1992 года с жалобами на боль в эпигастрии, сухость во рту, кожный зуд, общую слабость. Больной себя считает в течение месяца, когда появилась боль в подложечной области и в правом подреберье. За две недели до поступления появилось желтушное окрашивание склер и кожи. В 1980 году перенесла холецистэктомию. Со слов больной, послеоперационный период протекал гладко. Приступила к работе через два месяца после операции. В течение двенадцати лет дважды находилась на стационарном лечении по поводу кратковременной желтухи, отмечала появление темной мочи и светлого кала.

При поступлении состояние больной средней тяжести, избыточного питания, кожные покровы и склеры интенсивно иктеричны. Пульс 92 в минуту, АД 120/80 мм рт.ст. Язык суховат, густо обложен. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии и в правом подреберье. Нижний край печени выступает на 3 см. ниже края реберной дуги. В правом подреберье линейный рубец после лапаротомии по Федорову.

Ультразвуковое исследование от 24 марта 1992 года - печень гиперэхогенна, малоструктурна, внутрипеченочные протоки умеренно расширены.

Холедох неравномерно расширен, в проксимальном отделе до 16 мм, стенки его неравномерно значительно уплотнены, в просвете холедоха мелкие плотные структуры. Ложе удаленного желчного пузыря без особенностей. Размеры поджелудочной железы обычные. В проекции лоханки левой почки - конкремент 13 мм.

Анализы при поступлении: билирубин общий 128,2 мкмоль/л ; АСТ 0,6 ммоль/л; АЛТ 1,0 мкмоль/л ; щелочная фосфатаза 854 ед/л; общий белок 84 г/л; диастаза крови 20,4 г/л; остаточный азот 21,3 ммоль/л; ПТИ 92%, фибриноген 9,76 г/л; эр. 3,3 х 10^{12}/л, НЬ 110 г/л, лейк. 10,3 х107л; СОЭ 69 мм/ч.

Рентгеноскопия грудной полости и желудка: органы грудной полости и пищевод не изменены. Желудок обычных размеров, складки умеренно утолщены. Перистальтика и эвакуация не нарушены. Двенадцатиперстная кишка без видимых изменений.

За время нахождения в больнице состояние больной ухудшилось, появилась тошнота, рвота, высокая температура, ознобы, желтушность кожи и склер стала интенсивнее.

По неотложным показаниям 28 марта 1992 года, больная оперирована с предположительным диагнозом: постхолецистэктомический синдром, холедохолитиаз, холангит (хирург Краснокутский Ю.А.).

Под комбинированным эндотрахеальным наркозом выполнена верхне-срединная лапаротомия. Антральный отдел желудка и начальный отдел двенадцатиперстной кишки спайками подтянуты к нижней поверхности печени.

При тупом и остром разделении спаек обнаружен супрадуоденальный отдел холедоха, диаметром до 1,5 см, двенадцатиперстная кишка частично мобилизована. При пальпации печеночно-двенадцатиперстнои связки выявлен каменистой плотности фиброзный тяж в проекции гепатикохоледоха. Произведена продольная дуоденотомия - область фатерова соска выглядит в виде уплотненного кратерообразного бугорка, просвет его не дифференцируется. Рана двенадцатиперстной кишки ушита двухрядными швами. Выполнена продольная холедохотомия, в просвете холедоха - мутная желчь, слизь с хлопьями, замазкообразные массы и воздух. Зондирование проксимального отдела холедоха и печеночных протоков не удалось, книзу определяется широкое холедоходуоденальное соустье. Зажимом Халстеда из просвета гепатикохоледоха удалена перфорированная резиновая трубка диаметром 1,0 см, длиной 10 см, просвет которой полностью забит желчными солями (рис.).

Гепатикохоледох промыт фурацилином и 0,25% новокаином. Холедох дренирован силиконовой трубкой по Вишневскому. В подпеченочное пространство введены две дренажных трубки в виде «фашины».

Послеоперационное течение гладкое. Фистулохолангиография: холедох диаметром 12 мм, конкрементов нет, проходимость не нарушена. Дренаж из холедоха удалён. Выписана 20 апреля 1992 года в удовлетворительном состоянии.

Ретроспективно, по архивным данным выяснено, что 12 лет назад больная перенесла холецистэктомию, холедоходуоденостомию по Финстереру на скрытом дренаже. Послеоперационный период протекал гладко. Больная знала о наличии скрытого дренажа, но позже забыла.

Целью настоящего сообщения является редкость столь длительного бессимптомного пребывания резинового дренажа в билиарной системе и возможность ретроградной миграции дренажа из просвета холедоходуоденального соустья в гепатикохоледох.

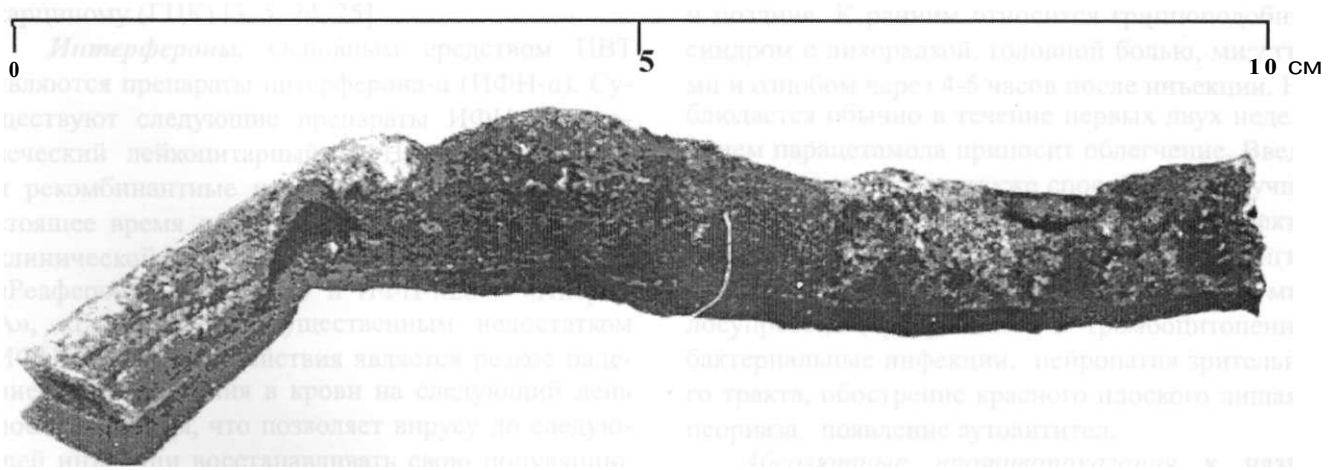


Рис. Дренаж, удаленный во время операции.

Гепатикохоледох промыт фурацилином и 0,25% новокаином. Холедох дренирован силиконовой трубкой по Вишневскому. В подпеченочное пространство введены две дренажных трубки в виде «фашины».

Послеоперационное течение гладкое. Фистулохолангиография: холедох диаметром 12 мм, конкрементов нет, проходимость не нарушена. Дренаж из холедоха удалён. Выписана 20 апреля 1992 года в удовлетворительном состоянии.

Ретроспективно, по архивным данным выяснено, что 12 лет назад больная перенесла холецистэктомию, холедоходуоденостомию по Финстереру на скрытом дренаже. Послеоперационный период протекал гладко. Больная знала о наличии скрытого дренажа, но позже забыла.

Целью настоящего сообщения является редкость столь длительного бессимптомного пребывания резинового дренажа в билиарной системе и возможность ретроградной миграции дренажа из просвета холедоходуоденального соустья в гепатикохоледох.

Литература

1. Брегадзе, И.Л. Наружные желчные свищи / ИЛ.Брегадзе, П.А. Иванов. - М., 1965. - 144 с.
2. Вишневский, А.А. Желчеотводящие анастомозы / А.А. Вишневский, Я.Л. Ульманис, Э.Л. Гришкевич. -М., 1972.-304 с.
3. Гальперин, Э.И. Рубцовые стриктуры желчных протоков / Э.И. Гальперин, Н.Ф. Кузовлев, СР. Карагюлян.-М., 1982.-240 с.
4. Смирнов, Е.В. Реконструктивные операции на желчных путях / Е.В. Смирнов, СД. Попов. - М., 1969. - 288 с.
5. Федоров, СП. / СП. Федоров // Тр. XVIII съезда Российских хирургов. - М., 1927. - С. 192-194.
6. Wilms. // Deutsche Medizinische Wochenschrift. - 1912. - P. 15.

Ключевые слова: гепатикохоледох, скрытый дренаж

Key words: hepaticocholedochous, internal drainage

О Н.И. Гейвандова, 2006
УДК 616.36-002-08-07(07.07)

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ. ЧАСТЬ 2. ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Н.И. Гейвандова
Ставропольская государственная медицинская академия

Больным хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) назначается диета «по переносимости» с исключением приема алкоголя, однако строгая диета при отсутствии асцита и печеночной энцефалопатии не имеет смысла. Рекомендуется дозировать физическую нагрузку, избегать переутомления, повышенной инсоляции, активных физиопроцедур, посещения саун, ограничить курение. Необходимо проявлять большую осторожность в назначении медикаментов.

Медикаментозное лечение

Целью противовирусной терапии (ПВТ) являются: элиминация или прекращение репликации вируса, купирование или уменьшение степени активности воспалительного процесса, торможение уровня фиброгенеза в печени, профилактика прогрессирования хронического гепатита в цирроз печени и, предположительно, в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [3, 5, 24, 25].

Интерфероны. Основным средством ПВТ являются препараты интерферона-а (ИФН-а). Существуют следующие препараты ИФН-а: человеческий лейкоцитарный ИФН («Альфаферон») и рекомбинантные интерфероны, которые в настоящее время наиболее широко применяются в клинической практике: ИФН-а2а - «Роферон А», «Реаферон», «Интераль» и ИФН-а2Ь - «Интрон А», «Реальдирон». Существенным недостатком ИФН-а короткого действия является резкое падение его содержания в крови на следующий день после введения, что позволяет вирусу до следующей инъекции восстанавливать свою популяцию. Значительно более эффективными препаратами являются ИФН пролонгированного действия - пегилированные интерфероны. Пегилирование достигается присоединением к молекуле ИФН полиэтиленгликоля. Преимущество пегилированных ИФН состоит в том, что они вводятся всего 1 раз в неделю, создают ровную концентрацию препарата в крови. Имеются два препарата пегилированных ИФН: ПегИФН-а2а - «Пегасис» с молекулярной массой 40 kDa, и ПегИФН-а2Ь - «ПегИнтрон» -12 kDa. Частицы полиэтиленгликоля абсолютно инертны и выводятся из организма в среднем через 50-60 дней. Доза Пегасиса не зависит от массы тела, так как из-за большой молекулярной массы имеет небольшой объем распределения (6-14 л) и выводится преимущественно с желчью. Доза ПегИнтрона зависит от веса пациента, в связи с тем, что небольшой размер молекулы обусловливает больший объем распределения и преимущественно почечный клиренс [5, 19, 27].

Побочные эффекты ИФН делятся на ранние и поздние. К ранним относится гриппоподобный синдром с лихорадкой, головной болью, миалгиями и ознобом через 4-5 часов после инъекции. Наблюдается обычно в течение первых двух недель, прием парацетамола приносит облегчение. Введение ИФН перед сном также способствует улучшению переносимости. Поздние побочные эффекты: слабость, раздражительность, депрессия, миалгии, уменьшение массы тела, диарея, алопеция, миелосупрессия (гранулоцито- и тромбоцитопения), бактериальные инфекции, нейропатия зрительного тракта, обострение красного плоского лишая и псориаза, появление аутоантител.

Абсолютные противопоказания к назначению ИФН: психоз или тяжелая депрессия в анамнезе, неконтролируемый судорожный синд-

ром, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, декомпенсированный ЦП, беременность, трансплантация органа (помимо печени), выраженная лейко- и тромбоцитопения. Относительные противопоказания: неконтролируемый сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, особенно тиреоидит [2, 3,4].

Аналоги нуклеозидов ***Ламивудин*** («Зеффикс» 100 мг и «Эпивир» 150 мг). Ингибирует полимеразу вируса и нарушает его репликацию, что приводит к уменьшению виремии и повреждению печени. Тормозит фиброгенез. Побочные эффекты слабо выражены и неспецифичны, частота побочных эффектов ламивудина не отличается от плацебо. ***Адефовир дипивоксил*** - «Гепсера» и энтекавир «Бараклуд», также подавляют активность ДНК-полимеразы HBV, их противовирусный эффект значительно сильнее, чем у ламивудина, однако на отечественном рынке они пока отсутствуют. Для лечения хронического гепатита В клинические испытания проходят и другие нуклеозиды: клевудин, эмтрицитабин, L-нуклеозиды и др.[12, 22].

Рибавирин - нуклеозидный аналог, применяемый в лечении ХВГС. Он истощает запасы внутриклеточного гуанозина, угнетая инозин монофосфатдегидрогеназу и непосредственно способен ингибировать вирусную РНК-полимеразу. Рибавирин обладает свойствами иммуномодулятора, изменяя Th2 -ответ на ТЫ -ответ. Побочные эффекты рибавирина: дискомфорт в эпигастрии, тошнота, доброкачественный гемолиз. Противопоказания к назначению рибавирина: ***абсолютные*** - тяжелые заболевания сердца, беременность; несоблюдение контрацепции во время лечения; ***относительные*** - гемоглобинопатии, неконтролируемая артериальная гипертензия, пожилой возраст, терминальная почечная недостаточность. При применении препаратов рибавирина необходимо соблюдение двойного метода контрацепции в течение всего срока лечения и 6 месяцев после его окончания (эмбрио- и спермотоксигенное действие). В настоящее время имеется целый ряд препаратов рибавирина зарубежного и отечественного производства: «Копегус», «Ребетол», «Веро-рибавирин», «Арвирон», «Рибапег» и др [2, 3,4, 19].

Перспективным препаратом для лечения ХВГ В и С является ***тимозин*** a1 (тимальфасин) «Задаксин» - полипептид, состоящий из 28 аминокислот, впервые выделенный из тимуса. Основным механизмом действия является стимуляция NK и цитотоксических лимфоцитов (CD8+), а также увеличение продукции ИФН-у, ИЛ-2, что приводит к стимуляции Th-1 и иммуноопосредованной гибели инфицированных клеток. Препарат применяется в дозе 1,6 мг п/к 2 раза в неделю.

Лечение хронического вирусного гепатита В

Показанием к назначению препаратов ИФН-а являются признаки репликации вируса гепатита В, повышение уровня АлАТ, морфологические признаки активного гепатита. Предикторами хорошего ответа на лечение являются: высокий уровень АлАТ до лечения, низкий уровень HBV-ДНК, генотип А HBV, непродолжительное течение инфекции, инфицирование HBV в зрелом возрасте, женский пол, отсутствие коинфекции HIV, HDV. Неблагоприятный ответ ожидается: при низком уровне АлАТ до лечения, высоком уровне HBV-ДНК, неактивном процессе в печени, инфицировании HBV в детском возрасте, продолжительном течении инфекции, коинфекции H1V и HDV, мужском поле, гомосексуальной ориентации пациента [1,21].

Хронический HBeAg-позитивный гепатит

Первый вариант терапии - применение препаратов ИФН-а: ИФН-а 5 млн. МЕ ежедневно или 9-10 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 4-6 месяцев. Возможно также применение пегилированных интерферонов - Пегасис 180 мкг 1 раз в неделю п/к 12 месяцев. На 8-12 неделе лечения возможен цитолитический криз (подъем активности сывороточных аминотрансфераз), являющийся хорошим прогностическим признаком. Полный ответ на терапию характеризуется исчезновением HBeAg и HBV-ДНК, нормализацией уровня АлАТ, исчезновением симптомов заболевания, улучшением гистологической картины печени. Динамическое наблюдение и контроль: общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов в первые 2 месяца терапии 1 раз в 2 недели, затем не реже 1 раза в месяц, определение уровня ТТГ [1, 4, 11, 27].

Второй вариант - терапия аналогами нуклеозидов. Монотерапия ламивудином в дозе 100 мг однократно в фиксированные часы суток. Критерии эффективности те же. Лечение проводится минимум 52 недели, известны случаи успешной терапии ламивудином на протяжении 2-3-4 лет. После отмены препарата возможны рецидивы. На фоне лечения ламивудином нередко появляются YMDD-мутации HBV. YMDD-штамм вируса может размножаться в присутствии ламивудина, однако мутантный штамм реплицируется менее активно, чем «дикий» штамм. После прекращения терапии в культуре вируса вновь начинает обнаруживаться дикий штамм, чувствительный к ламивудину. Динамическое наблюдение аналогично таковому при использовании ИФН-а, однако нет необходимости мониторинга ТТГ [1,4, 15, 22].

Третий вариант лечения. Комбинированная терапия - препараты ИФН-а (возможно и пегилированные) + ламивудин в стандартных дозах. Эта схема имеет только одно преимущество - уменьшение вероятности появления YMDD-мутанта. Критерии эффективности и принципы мониторинга те же, что и при вариантах терапии 1 и 2 [1,4].

Хронический HBeAg-негативный (anti-HBe-позитивный) гепатит

Недостатком лечения HBeAg-негативного ХВГ В интерфероном-а является достаточно низкая эффективность и высокая частота рецидивов, а при длительной ИФН-терапии, необходимой для достаточного контроля заболевания, высок риск тяжелых побочных эффектов. Препаратом выбора является ламивудин в общепринятой дозе. Возможна комбинация ИФН-а с ламивудином с целью минимизации образования YMDD-мутантных штаммов в процессе терапии. Критерии эффективности, режим лечения и наблюдение за пациентами те же, что и в предыдущих схемах. Перспективной является комбинация двух аналогов нуклеозидов (ламивудин 100 мг/сутки + адефовир 10 мг/сутки), а также сочетание пегилированных интерферонов с ламивудином [1,4, 17, 24].

У пациентов с циррозом печени HBV-этиологии при наличии классов В по Чайлд-Пью следует назначать терапию ламивудином в стандартной дозе [17].

Лечение хронического вирусного гепатита D

Препараты ИФН-а назначаются в дозе 5 млн. МЕ ежедневно или 9-10 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 12 месяцев. Устойчивый ответ наблюдается лишь у 10-25% пациентов. После отмены препарата часто наблюдаются рецидивы. Описаны случаи многолетнего лечения вирусного гепатита D препаратами ИФН. Имеются данные о хороших результатах терапии гепатита D клевудином [1].

Лечение хронического вирусного гепатита С

Лечение назначается пациентам, у которых имеются: позитивные результаты anti-HCV, позитивные результаты ПЦР на HCV-РНК, повышенный уровень сывороточной АлАТ, морфологическое подтверждение повреждения печени (при фиброзе печени на стадии F2 или F3 по системе METAVIR терапия назначается вне зависимости от степени некротического воспаления), внепеченочные проявления гепатита, которые нивелируются при противовирусной терапии (васкулит, криоглобулинемия). Следует индивидуально подходить к лечению больных с минимальной активностью или без признаков фиброза [5, 29]. Нецелесообразно начинать лечение лицам старше 60 лет. В плане прогноза необходимо учитывать клинический статус (сопутствующие тяжелые соматические заболевания), уровень виремии (худший прогноз при виремии >2 млн копий в 1 мл), генотип HCV (худший прогноз при генотипе lb и 4). Индекс массы тела > 26 сопряжен с выраженным стеатозом (особенно при генотипе 3а), инсулинорезистентностью и плохим ответом на терапию [19, 23, 26] .

Пункционная биопсия печени пациентам с хроническим гепатитом С перед началом лечения показана в большинстве случаев. Биопсию печени можно не проводить в следующих клинических ситуациях: 1) наличие 2 или 3 генотипа HCV при отсутствии сопутствующих отягощающих факторов, когда предполагаемая эффективность лечения высока; 2) женщина планирует беременность и преследует цель лечением снизить вероятность передачи вируса ребенку; 3) пациенты с симптоматической криоглобулинемией (эрадикация вируса контролирует симптоматику болезни).

Особые категории пациентов.

Допускается лечение внутривенных наркоманов даже при отсутствии абстинентного периода. Редкое случайное введение наркотиков, при условии стабилизации пациента по другим показателям, не является поводом для отмены лечения. Для этой категории пациентов характерен ряд факторов, обуславливающих благоприятный ответ на лечение: молодой возраст, чаще 3 генотип, относительно короткая продолжительность заболевания. Успешное лечение этой группы населения позволит существенно снизить распространение HCV-инфекции.

Постоянное употребление ***алкоголя*** провоцирует повышение активности HCV-репликации и часто приводит к быстрому развитию цирроза. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, снижается эффективность и переносимость противовирусной терапии, часто пациентами нарушается режим лечения. За 6 месяцев до начала терапии должна быть предпринята попытка освобождения пациента от алкогольной зависимости.

У пациентов с ***коинфекцией*** ВИЧ отмечается быстрое прогрессирование заболевания. У коинфицированных пациентов с нормальным иммунологическим статусом и отсутствием показаний для начала антиретровирусной терапии необходимо начинать с лечения вирусного гепатита С. У коинфицированных больных, уже получающих антиретровирусную терапию, показания к терапии ХВГ С будут те же, что и при отсутствии коинфекции ВИЧ.

Допускается лечение также ***иных категорий пациентов:*** с нормальным уровнем АлАТ и/или с легкой степенью фиброза (F0, F1) - (только если есть настойчивая мотивация со стороны пациента); с рецидивом заболевания или отсутствием от-

вета на предшествующее лечение (использованием более прогрессивных схем) [3, 4, 19, 29]. Возможна ПВТ пациентов перед трансплантацией печени и в раннем периоде после нее [13, 28], больных, находящихся на гемодиализе [10, 18], и больных с гемоглобинопатиями (с использованием редуцированных доз рибавирина) [8].

Оптимальная терапия хронического гепатита С

Хронический вирусный гепатит С, ассоциированный с lb-генотипом: ПегИФН-$а^{2b}$ (1,5 мкг/кг/неделю) или ПегИФН-$а^{2a}$ (180 мкг/неделю) + рибавирин в зависимости от веса - от 800 до 1200 мг/сутки. Суточная доза рибавирина: до 65 кг - 800 мг/сутки, от 65 до 85 кг - 1000 мг/сутки, свыше 85 кг - 1200 мг/сутки. Лечение проводится в течение 48 недель при генотипе 1 при условии, что после 12 недель лечения вирусная РНК в крови не обнаруживается или ее количество снизилось более чем на 2 log [3,4, 15, 19].

Хронический вирусный гепатит С, ассоциированный с не-lb-генотипом: ПегИФН-$а^{2b}$ (1,5 мкг/кг/неделю) или ПегИФН-$а^{2a}$ (180 мкг/неделю) + рибавирин 800 мг/сутки. Длительность терапии составляет 24 недели [3, 4, 15, 19].

При отсутствии возможности применения пегилированных интерферонов при не-lb- генотипе возможна замена их интефероном-а короткого действия (по 3 млн. ед. 3 раза в неделю). При этом вероятность достижения стойкого вирусологического ответа снижается примерно в 2 раза [4].

Контроль за лечением и оценка его эффективности. Рекомендуется 1 раз в месяц определять активность АлАТ, уровень лейкоцитов и тромбоцитов (в течение 1-го месяца через 2 недели). При терапии рибавирином следует тщательно контролировать уровень билирубина, гемоглобина, содержание эритроцитов и ретикулоцитов. До начала терапии, через каждые 3-6 месяцев лечения необходимо исследовать функцию щитовидной железы (ТТГ) [3,4, 19].

Коррекция побочных эффектов противовирусных препаратов. При снижении количества гранулоцитов <750 в $мм^3$ и тромбоцитов <50 в $мм^3$ доза ПегИФН-а уменьшается на 50%, при гранулоцитопении <500 в $мм^3$ и тромбоцитопении <30 в $мм^3$ препарат отменяется. Для коррекции нейтропении с успехом используют филграстим («Нейпоген») и ленограстим («Граноцид»). При снижении уровня гемоглобина <100 г/л или на 20 г/л дозу рибавирина снижают в 2 раза. Если через неделю признаки гемолиза сохраняются, то рибавирин отменяют, если эти признаки купированы, то можно увеличивать дозу рибавирина по 200 мг в неделю. Если уровень гемоглобина снижается < 85 г/л - препарат отменяют. Эффективным методом повышения уровня гемоглобина является назначение эритропоэтинов («Рекормон», «Эпрекс», «Эпокрин») [2, 3, 4, 15, 19]. Абсолютным показанием к отмене ПВТ является тяжелая депрессия и, особенно, суицидальные настроения у пациента!

Основные термины, применяемые для оценки эффективности лечения. На фоне противовирусной терапии развиваются 2 типа ответа: ***биохимический*** (нормализация уровня АлАТ) и ***вирусологический*** (исчезновение HCV-РНК), в 80 - 90% случаев эти ответы совпадают. РВО - ранний вирусологический ответ - исчезновение HCV-РНК или снижение вирусной нагрузки на 2 логарифма и более в течение первых 12-24 недель лечения [3, 4, 14]. УВО — устойчивый вирусологический ответ — отсутствие РНК-HCV в сыворотке крови спустя 24 недели после окончания лечения. Синонимом УВО является понятие ***стабильной ремиссии*** (сохранение биохимического и вирусологического благополучия в течение 6 месяцев после лечения). Если на 12 неделе вирусная нагрузка снизилась более чем на 2 log, то лечение необходимо продолжать, так как это является хорошим прогностическим критерием. Если на 12 неделе концентрация вирусной РНК снизилась менее чем на 2 log, то лечение можно продолжить с последующим определением HCV-РНК на 24 неделе. В случае отсутствия вирусологического ответа на 24 неделе лечение целесообразно прекратить [3,4, 19].

Лечение на стадии цирроза печени

Больным циррозом печени, которые отнесены к классу А по Чайлд-Пью, можно рекомендовать использование комбинированной терапии пегилированными ИФН в сочетании с рибавирином при отсутствии признаков декомпенсации, длительность терапии устанавливается индивидуально. Добиться полного ответа у пациентов этой категории удается значительно реже, однако достигается уменьшение уровня вирусной нагрузки, снижение воспалительной реакции в печени, тормозится фиброгенез и, самое главное, проводится профилактика ГЦК. При наличии класса В по Чайлд-Пью можно использовать терапию малых доз ИФН-а (500 тыс. -1 млн. МЕ ИФН-а короткого действия или Пегасис 90-135 мкг в неделю, или ПегИнтрон 0,5 мкг/кг в неделю) в сочетании с редуцированными дозами рибавирина. Однако в этих случаях следует проявлять большую осторожность, так как возможно усугубление декомпенсации за счет усиления процессов цитолиза [9, 20].

Перспективы в лечении хронического вирусного гепатита С

В настоящее время в стадии клинических испытаний находятся следующие препараты: ИФН-со, антисмысловые нуклеотиды, аналоги рибавирина

(мофетил микофенолат, пролекарство рибавирина - вирамидин, L-вращающий изомер рибавирина - левовирин и др.), ингибиторы NS3 протеазы, ингибиторы NS3 геликазы, ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы, гипериммунный anti-HCV иммуноглобулин, терапевтические вакцины. Однако их появление на рынке следует ожидать не менее чем через 2-5 лет.

Профилактика вирусных гепатитов

Пути профилактики. Ранняя диагностика, госпитализация и лечение больных ОВГ, профилактика «шприцевого» гепатита, посттрансфузионного гепатита, тщательное выполнение необходимых санитарно-эпидемиологических мероприятий в отделениях повышенного риска заражения. Медицинские работники, подвергающиеся риску профессионального заражения, должны регулярно обследоваться на наличие скрининговых маркеров инфицирования вирусными гепатитами (HBsAg и anti-HCV). Все манипуляции, связанные с кровью, должны проводиться в перчатках, при угрозе разбрызгивания крови следует использовать защитные очки. Обязательным является клинико-эпидемиологическое и лабораторное обследование доноров.

Медикаментозная профилактика вирусного гепатита В (вакцинация). ВОЗ рекомендует универсальную стратегию вакцинации против гепатита В, которая включает в себя вакцинацию следующих групп населения: подростки в возрасте 12-16 лет, новорожденные, независимо от инфицированное™ их матерей (рожденные от HBsAg-позитивных матерей, прививаются в первые 12 часов жизни), лица из групп высокого риска инфицирования (медицинские работники, учащиеся медицинских вузов и колледжей, больные отделений хронического гемодиализа и получающие повторные гемотрансфузии, семейное окружение больных хроническим гепатитом В и «носителей» HBsAg, наркоманы, сотрудники пенитенциарных учреждений). В настоящее время используются рекомбинантные вакцины: «Engerix - B», «HB-Vax II», «Комбиотех ЛТД». Вакцина Энжерикс-В представляет собой очищенный HBsAg, полученный в дрожжевых клетках с помощью генно-инженерных методов. Вводится в дельтовидную мышцу в дозе 20 мкг взрослым и 10 мкг детям до 10 лет троекратно (повторно через 1 и 6 месяцев). При необходимости срочной иммунизации третью инъекцию проводят через 2 месяца, однако в этом случае через год необходима ревакцинация. Повторная вакцинация проводится через 5 - 7 лет (в зависимости от уровня циркулирующих защитных anti-HBs) [7].

Вакцины против вирусного гепатита С в настоящее время не существует [7].

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В / Д.Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. - 2004. - Т. XIV, №4. - С. 14-17.
2. Бурневич Э.З. Коррекция и профилактика гематологических нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита С / Э.З. Бурневич // Гепатологический форум. - 2006.-№2.-С.15-22.
3. Гепатит, С: Консенсус 2002 (Национальный институт здоровья США) // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: Информ. бюллетень. -2002.- №2(15).-С.3- 11.
4. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени. Методическое пособие / Под ред. В.Т.Ивашкина и Н.Д.Ющука. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2003. - 64 с.
5. Никитин,И.Г.Пегилированныеальфа-интерфероны: новый подход в лечении хронического гепатита С / И.Г. Никитин // Медицинская кафедра. — 2003. -№1 (5).-С. 41-50.
6. Маевская, М.В. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно нормальным уровнем активности аланинаминотрасферазы / М.В. Маевская // Российскийжурнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. XV, №2.-С21-25.
7- Шахгильдян,И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидимиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, ГГ. Онищенко // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. - 2003. - 384 с.
8. Ancel, D.B. Treatment of chronic hepatitis C for patients with thalassemia and sicle-cell disease patients with interferon alfa2b (IFN) and ribavirin (RBV) / D.B. Ancel, D. Chaslin-Ferbus, X.J. Amiot [et al.] // Dig. Dis. Week 2006. - Los Angeles 2006. - Abstr. 198.
9. Bahr, M.J. Treatment of chronic HCV infection in compensated and decompensated cirrhosis / M.J. Bahr, M.P. Manns // J. of Gastrioenterology and Hepatology. -2004.-Vol. 19.-S. 94-98.
10. Brunchfeld, A. Pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in haemodialysis patients / A. Brunchfeld, K. Lindahl, O. Reichard [et al.] // J. of Viral hepatitis. - 2006. - Vol. 13. - P. 316-321.
11. Brunetto. M.R. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with conventional or pegylated interferons / M.R. Brunetto, F. Oliveri, P. Colombatto [et al.] // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 289-300.
12. Buti, M. New nucleoside analogs for the treatment of chronic hepatitis B / M. Buti, R. Esteban // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004.- P. 221-228.
13. Castells, L. Combined treatment with pegylated interferon (a -2b) and ribavirin in the acute phase of

hepatitis C virus recurrence after liver transplantation / L. Castells, V. Vargas, H. Allende [et al.] // J. of Hepatology. - 2005. - Vol. 43. - P. 53-59.

14. Craxi, A. Early virologic response with pegylated interferons / A. Craxi // Digestive and liver disease. - 2004. - Vol. 36, Suppl.3. - P.340-343.
15. Dusheiko, G. Treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B with nucleoside/nucleotide analogs / G. Dusheiko // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 229-244.
16. Grace, M.J. Peginterferons for the treatment of chronic hepatitis C / M.J. Grace, R.W. Bordens, D.L. Cutler // Hepatology. - 2005. - Vol.2, № 1. - P. 3-9.
17. Hadziyannis S.J. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with nucleoside/nucleotide analogs / G. Dusheiko // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 269-287.
18. Hakim, W. Initial HCV response in patients with end stage renal disease treated with combination pegylated interferon a-2a and ribavirin / W. Hakim, S. Sheikh, I. Inayat [et al.] // Digestive Disease Week 2006. -May 20-25, 2006. Los Angeles. - Abstr. T1047.
19. Heathcote, J. Treatment of hepatitis C / J. Heathcote, J. Main // J. of Hepatitis. - 2005. - №12. - P. 223-235.
20. Kumar, R. Antiviral therapy in advanced chronic liver disease due to hepatitis C virus infection: Pilot study / R. Kumar, S. Kumar, B. C. Sharma [et al.] // J. of Gastrioenterology and Hepatology. - 2005. - Vol. 20. - P. 527-535.
21. Kumar, M. Hepatitis B Virus DNA levels, genotypes and histology in HBeAg negative chronic hepatitis B virus (CHBV) infected patients with persistently normal ALT, the "inactive carrier" / M. Kumar, C. Pande, S. Hisar [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - Vol.101. S173.
22. Marcellin, P. Adefovir dipivoxol for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B / P. Marcellin, T.T. Chang., S.G. Lim [et al.] // The New England joraal of medecine. - 2003. - Vol.348, № 9. -P.808-816.
23. Negro F. New links to HCV response: insulin resistance and steatosis. // European interactive summit on hepatitis 2. "Beyond the myths of the C". Abstract book.-2006. - P.14-15.
24. Papatheodoridis, G. V. Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B / G. V. Papatheodoridis, K. Petraki, E. Cholongitas [et al.] // J. Viral. Hepat. - 2005. - Vol. 12 (2). - P. 199-206.
25. Poynard, T. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, J. McHutchison, M. Manns [et al.] // Gastroenterology. -2002. - Vol. 122, suppl.5.- P.1303- 1313.
26. Poynard, T. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C / T. Poynard, V. Ratziu, McHutchison J. [et al.] //J. Hepatol. - 2003. - Vol.38, suppl.l. - P.75 - 85.
27. Schalm, S.W. Treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B with conventional or pegylated interferons / S.W. Schalm, H.L. Janssen // Conference on the Management of patients with viral hepatitis. - Paris, 2004. - P. 245-257.
28. Shiffman, M.L. Controversies in the management of hepatitis C virus infection after liver transplantation / M.L. Shiffman, H.E. Vargas, G.T. Everson // Liver Ttanspl. - 2003. - Vol. 13. - P. 1129-1144.
29. Zeuzem, S. Peginterferon a-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels / S. Zeuzem, M. Diago, E. Gane [et al.] // Gastroenterology. - 2004. - Vol.127. -P.1724-1732.

КОНСТАНТИН ВЛАДИМИРОВИЧ ОРЕХОВ
(К 75-летию со дня рождения)

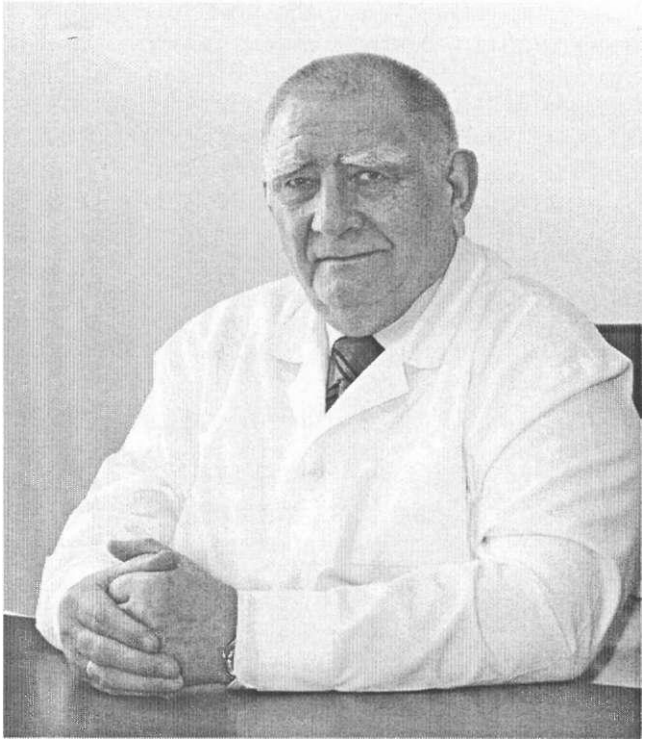
Крупному ученому и организатору здравоохранения, выдающемуся педиатру, члену-корреспонденту РАМН, заведующему кафедрой детских инфекционных болезней Ставропольской государственной медицинской академии Константину Владимировичу Орехову 13 декабря 2006 года исполнилось 75 лет.

Константин Владимирович Орехов родился в г. Ставрополе в семье интеллигенции, получил блестящее медицинское образование, закончив педиатрический факультет одного из ведущих ВУЗов страны - 2-го Московского медицинского института. Своих учителей профессор Орехов чтит и с благодарностью помнит до сих пор. Активная жизненная позиция, лидерские качества личности, сила духа, умение отстаивать свою точку зрения и принимать решения проявились уже в студенчестве. Закончив с отличием в 1956 году педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института, молодой врач по комсомольской путевке поехал работать районным педиатром в Усть-Ордынский Бурятский национальный округ.

Через 4 года Константин Владимирович был зачислен в очную аспирантуру при кафедре детских болезней 2-го Московского медицинского института. Успешно защитив в 1964 году кандидатскую диссертацию по теме «Некоторые показатели неспецифического иммунитета у детей с внутричерепной родовой травмой», Константин Владимирович вновь возвратился в Сибирь, где продолжил научные исследования. Через 2 года молодой ученый создал и возглавил кафедру госпитальной педиатрии, а в 1969 году был назначен проректором по учебной работе Красноярского медицинского института. Воспитанный на традиции российской педиатрической школы Константин Владимирович всегда был патриотом педиатрического образования.

С его именем связано открытие профильных педиатрических кафедр в Красноярском медицинском институте.

Свои исследования в области экологии человека К.В. Орехов начал еще в конце 60-х годов прошлого столетия, В основу исследований, проводимых лично им и его учениками, был положен принцип тесной взаимосвязи функциональных систем матери, плода и новорожденного ребенка при воздействии на организм беременной женщины неблагопрятных внутренних и внешних факторов среды. В качестве информативного маркера были выбраны показатели функционального становления и состояния углеводного обмена и ряда биорегуляторов. Уже тогда им была обоснована этапность становления регуляторных систем новорожденного ребенка при адаптации к условиям внешней среды и показана необходимость дифференцированного подхода к выхаживанию детей в



период новорожденное™.

Продолжением научных исследований стала защита в 1976 году докторской диссертации на тему «Особенности углеводного обмена у новорожденных детей». В 1978 г. Константин Владимирович был избран профессором, в 1980 г. - членом-корреспондентом АМН СССР.

Незаурядный организаторский талант, масштабность научных идей позволили создать и успешно возглавить единственный в стране НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения АМН СССР, который стал крупнейшим научно-исследовательским центром в области изучения вопросов физиологии и патологии человека. В основу организационной структуры и научной методологии института был положен принцип экологического похода, предусматривающий изучение всех исторически сложившихся популяций в целом с учетом гено- и фенотипических особенностей, и системный анализ организма человека с позиций тесного взаимоотношения с социальными, биологическими, техногенными, антропогенными и природными факторами. Реализация научных направлений института в те годы проводилась при выполнении долгосрочной комплексной программы «Север - экология человека», которая была разработана по идеологии и под руководством К.В. Орехова. В выполнении основных разделов программы принимали участие более 70 научных учреждений разных ведомств СССР.

Плодотворной была работа Константина Владимировича в Иркутске. За 1 год работы в Иркутском медицинском институте были созданы все

профильные кафедры педиатрического факультета. Одновременно Константином Владимировичем было обосновано создание в Иркутске Восточно-Сибирского отделения АМН СССР. Постановлением правительства было принято решение о включении этого структурного подразделения в структуру АМН СССР. На базе старого здания областной больницы была создана детская больница на 800 коек.

В 1988 году ученым Европейского масштаба Константин Владимирович вернулся в родной Ставрополь, где создал и возглавил кафедру детских инфекционных болезней при Ставропольской государственной медицинской академии. С 1989 по 1994 гг. К.В. Орехов - проректор по научной работе СГМИ, с 1990 г. - председатель диссертационного Совета СтГМА.

Созданная К.В. Ореховым кафедра детских инфекционных болезней - это сформированная школа с четкими научными позициями и методологическим подходом к системности образования. Работая со студентами, профессор К.В. Орехов подчеркивает, что главным для будущего врача должно быть желание познавать и уметь анализировать свой клинический опыт.

Орехов К.В. - талантливый организатор здравоохранения На базе Краевой клинической инфекционной больницы при активном участии Константина Владимировича организовано отделение реанимации и интенсивной терапии, открыт консультативно-диагностический кабинет, создана методическая база для формирования Центра по внутриутробным инфекциям, организованы биохимическая и иммунологическая лаборатории, внедрены современные методы лабораторной диагностики - широкий спектр иммуноферментного анализа, метод хромосомной гибридизации, цитохимическая диагностика, HLA-типирование.

Твердость убеждений и принципиальность нашли свое отражение в гражданской позиции в защиту Российской педиатрической службы. Константин Владимирович был инициатором обращения к Президенту России.

Константин Владимирович - автор около 500 научных публикаций. Тематика проводимых им научных исследований отличается разнообразием и клинической направленностью. Основными научными направлениями работы К.В. Орехова являются эколого-физиолого-клиническая характеристика популяций человека Ставропольского региона: экология внутриутробного периода; особенности формирования системы иммунитета у детей с врожденными инфекциями; проблема медленных инфекций: герпетической, цитомегаловирусной, вирусных гепатитов В, С, D; хронопрогноз и хронопрофилактика заболеваний у детей. Ему принадлежит разработка и осуществление долгосрочной комплексной научной программы «Север»- экология человека региона Крайнего Севера», утвержденной Президиумом АМН СССР в 1979 году, программы «Экологическая экспертиза Невинномысского промузла и разработка научных основ организации охраны здоровья населения города Невинномысска и Кочубеевского района» (1991). Своим огромным научным опытом, глубокими знаниями он делится с широким кругом ученых: и врачей на съездах, симпозиумах и международных конференциях.

Большое внимание К.В.Орехов уделяет подготовке научно-педагогических кадров. Под его руководством выполнено 22 докторских и 86 кандидатских диссертаций. Его ученики с честью продолжают дело учителя, работая во многих городах России.

Обширную лечебную, научную, педагогическую деятельность профессор К.В. Орехов совмещает с большой общественной работой. Он входит в состав редакционного Совета Российского педиатрического журнала, является членом исполкома Союза педиатров России. Константин Владимирович избран членом-корреспондентом Российской Академии медицинских наук и действительным членом Российской экологической Академии. Автобиографические сведения и информация о научно-исследовательской работе К.В.Орехова содержатся в Большой медицинской энциклопедии, Международной энциклопедии ведущих ученых мира при Лондонском университете, энциклопедии «Кто есть кто в современной медицине».

К.В. Орехов награжден медалью «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина» (1970), значком «Отличнику здравоохранения СССР» (1970), медалью «Ветеран труда» (1983), государственной наградой Российской Федерации «Заслуженный деятель науки» (2000). Две золотые, две серебряные и одна бронзовая медали ВДНХ СССР получены за разработку и реализацию программ «Север - экология человека, региона Крайнего Севера», «Профилактические подходы в диспансеризации населения», «Экология человека и здравоохранение». В 2000 г. ему присужден «Золотой диплом - 2000» Международным форумом Академии наук о Земле, в 2004 г. - памятная медаль «За достижения в развитии медицинской науки» СО РАМН № 26, в 2006 г. - памятный знак администрации города Ставрополя «За большой вклад в социально-культурную сферу города».

Константин Владимирович Орехов - ярчайшая личность с редким сочетанием сильного характера, требовательности к себе и другим, искренней доброжелательности и заботливости. Его энергия остается заразительной, преданность науке - впечатляющей.

Высокий профессионализм и интеллектуальный потенциал, огромная трудоспособность и мудрость в решении рабочих и жизненных ситуаций снискали профессору Орехову К.В. глубокое уважение и любовь окружающих его людей.

Сотрудники кафедры,
ученики, коллеги,
редколлегия журнала
«Медицинский вестник Северного Кавказа.

ПЕГАСИС

Пэгинтерферон - 2а(40кДа)

Хронический гепатит С

Высокая частота устойчивости Вирусологического ответа (УВО), в том числе:
-при 1 генотипе НСУ
-при компенсированном циррозе печени
-при нормальном уровне АЛТ
-при ко-инффекции ВИЧ и НСУ
Длительное сохранение ответа на лечение
Прогнозирование УВО на 12 неделе лечения
Уменьшение степени фиброза печени
Улучшение качества жизни

Хронический гепатит В

Наиболее высокая частота:
-HBeAg сероконверсии
-HBV ДНК супрессии
-нормализации АЛТ
Возможность HBsAg сероконверсии
Более высокая эффективность по сравнению со стандартным интерфероном и ламивудином

Хорошая переносимость

при длительном лечении
Простота и удобство применения
-Готовый раствор для инъекций
-Фиксированная доза 1 раз в неделю
Независимо от массы тела

Roche

"Ф. Хоффманн-Ла Рош Лтд." (Швейцария)
Представительство в России:
125455, Москва, ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр "Меридиан"
Тел: 8(495)258-27-77
Факс: 8(495)258-27-71www.roshe.ru
Рег. удостоверение: ПN№013704/01 от 24. 08. 2005

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

Журнал «Медицинский вестник Северного Кавказа» принимает к публикации статьи по всем медицинским специальностям.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования (в разделах «Клинические исследования», «Социальная медицина и организация здравоохранения», «Лабораторные и экспериментальные исследования», «Фармация и фармакология»), обзоры, лекции (в разделе «в помощь практическому врачу»), клинические наблюдения (заметки из практики), информационные материалы, рецензии, письма в редакцию. Представляется место для публикаций молодых ученых (страничка молодого ученого), дискуссий, публикаций по истории медицины, кратких сообщений, юбилеев. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

Статья, набранная в текстовом редакторе World, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные - 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение; 6) материал и методы; 7) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и "Обсуждение»); 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) список литературы; 12) резюме; 13) ключевые слова. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними. Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, рукописи по истории медицины, могут оформляться иначе.

Текст. Во введении обязательна формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные раздела «Результаты». Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятые доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой. Абзац делается табуляцией, а не пробелами.

Таблицы, рисунки (иллюстрации). Каждая таблица печатается на отдельной странице, должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Количество таблиц и рисунков в статье обычно в сумме не должно быть более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 ppi (точек на дюйм). Рисунки в виде внедренных в World'95/97 файлов не принимаются!

Список литературы печатается на отдельном листе (листах) через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальных статей и 50 - для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-7 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 - 2003. (Статьи журналов: Иванов, А.О. Дисгшазия соединительной ткани у детей / А.О. Иванов, С.Н. Шальнова / / Вопросы современной педиатрии. - 2003. - NQ 5. - С. 61-67. Статьи из сборников: Иванов, Л.О. К вопросу о возрастном развитии сосудов / Л.О. Иванов // Сб. научн. тр. / Актуальные проблемы морфологии. - Красноярск, 2005. - С. 45-46. Гордеев, В.А. Кровеносное русло сердца / ВА Гордеев. - Ярославль, 1997. - 150 с.)

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Резюме на русском языке (для последующего перевода на английский) объемом не более 200 слов печатается на отдельной странице и включает название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8).

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 6-8 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) - 3-4 страницы, обзоров и лекций - 10-12 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме), кратких сообщений (публикация приоритетной научной информации) - 1-2 страницы.

В разделе «Страничка молодого ученого» помещаются материалы авторов в возрасте до 30 лет (без соавторов), не имеющих ученой степени (в случае высокого научного уровня представляемых работ).

В редакцию направляется 2 экземпляра статьи и ее вариант (подписанный) на магнитном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на дискете 3,5" (1,44 М) или CD-диске (CD-RW, DVD) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно на дискете сделать директорию «СОР1» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (за исключением сотрудников СтГМА). На первой странице одного из распечатанных экземпляров должна быть виза «в печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На этом же экземпляре статьи (в конце текста, перед списком литературы) должны быть подписи всех авторов, адрес, номер телефона, факса и адрес электронной почты одного из них, ответственного за контакты с редакцией. Без электронной версии рукописи и электронного адреса ответственного автора материалы не рассматриваются.

Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Северного Кавказа».

Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены автором. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Авторы статей, оформленных не в соответствии с указанными правилами, а также не принятых к публикации извещаются. Рукописи не возвращаются. Авторам опубликованных работ высылается экземпляр журнала.

Публикации в журнале платные, составляют 100 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Публикации материалов в страничке молодого ученого осуществляются бесплатно. На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях, сведения о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

Статьи с электронным носителем направлять ПО адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Медицинская академия, редакция журнала "Медицинский вестник Северного Кавказа». Контактные телефоны: (8652) 35-25-14 (научная часть). Факс: (8652) 35-25-14. E-mail: medvestnik@stgma.ru. Ответственный секретарь редакции профессор Коробкеев Александр Анатольевич. Тел.: (8652) 35-32-29.

По вопросам размещения рекламы и приобретения журнала обращаться к ответственному редактору Засухиной Татьяне Андреевне, тел.: (8652) 35-32-29; 94-61-34.

Вложите в конверт со статьей почтовую открытку для извещения о принятии материала к публикации, на которой укажите Ваш адрес, фамилию, имя отчество. На обороте открытки укажите название статьи и фамилии авторов. Оплата производится после извещения о публикации. Ксерокопию квитанции об оплате отправьте в редакцию журнала. Наши реквизиты. Наименование получателя платежа: Отделение по г. Ставрополю УФК по Ставропольскому краю, ГОУ ВПО СтГМА Росздрава л/с 06061162310; ИНН 2633003556; КПП 263501001; р/с 40503810700001000131; БИК 040702001. Банк получателя: ГРКЦ ГУ Банка России по Ставропольскому краю, г. Ставрополь. Наименование платежа: (06130201010010000130) Оплата за издание научно-методической продукции п. 4 Разрешения № 84 от 15.04.2005 г.

Сдано в печать 26.02. 2007. Формат 60x84 Vg. Гарнитура Century Gothic.
Печать офсетная. Бумага мелованная. Заказ
Отпечатано в типографии ООО "Бик-Мастер".
355019, Ставрополь, переулок Надежденский, 9