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 0.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 озеро «Цегеркер».

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)
ВЕРГЕЙЧИК Е. 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

А.Я. Сохач
ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутренние болезни

О.О. Басиева, Т.М. Гатагонова, З.Т. Астахова
СОСТОЯНИЕ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ 9

В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт, А.Я. Сохач
РОЛЬ И ЗНАЧИМОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА 14

О.И. Боева, Е.В. Щеглова
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ 19

А.А. Воротников, Г.А. Санеева, А.В. Ягода
КОРРЕЛЯЦИЯ ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ 24

Туберкулез

О.Д. Баронова, Т.И. Новикова
КЛИНИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ 29

А.А. Возненко, Т.И. Новикова
ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЁЗА 32

Стоматология

В.Б. Брин, М.Г. Дзгоева, К.М. Дзилихова
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ПАРОДОНТЕ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ГЕМОДИНАМИКИ 34

Акушерство и гинекология

Л.В. Цаллагова, Л.В. Майсурадзе, М.А. Гасиева, Ф.Б. Дзагоева, И.В. Кабулова
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВАГИНОЗОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ МЕТАЛЛОПОЛЮТАНТАМИ 38

Р.А. Чихтисова
ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ БЕРЕМЕННЫХ НА ОСОБЕННОСТИ КРОВОТОКА В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД 42

Хирургия

П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, М.М.О. Алиев, О.В. Владимирова, А.А. Тотфалушин
ОДНОМОМЕНТНО-РАДИКАЛЬНЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШИОРЕКТАЛЬНОГО И ПЕЛЬВИОРЕКТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПАРАПРОКТИТА 45

Урология

П.И. Чумаков
К ВОПРОСУ АНТИРЕФЛЮКСНОГО МЕХАНИЗМА МОЧЕТОЧНИКОВО-ПУЗЫРНОГО СОЕДИНЕНИЯ 48

Социальная медицина и организация здравохранения

Н.Г. Филоненко, В.Я. Горбунков, В.И. Савенко, В.А. Попов
ОСНОВНЫЕ ГЛОБАЛЬНЫЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАЗВИТИИ ЭПИДЕМИИ ВИЧ / СПИДА В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ 51

ОБЗОРЫ

П.В. Корой, А.В. Ягода
ТРОМБОЦИТЫ КАК ИНДИКАТОРЫ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОГЕНЕЗА 55

Р.А. Моторина
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ГЕМАТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ 64

ЛЕКЦИЯ. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Н.Н. Гладких, А.В. Ягода
ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА. Часть I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА 68

Правила оформления статей 76

© А.Я. Сохач, 2007
УДК 611.1:616-005.4:616-092(045)

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А.Я. Сохач
Ставропольская государственная медицинская академия

Проблема атеросклероза и атеротромбоза в настоящее время еще далека от своего окончательного решения. Исторический опыт изучения атеросклероза до сих пор не позволил прийти к единству мнений о его патогенезе. Вместе с тем важность данной проблемы не вызывает сомнения и заключается в том, что за последнее десятилетие XX века значимо увеличилась частота сочетанных поражений атеросклеротическим процессом различных сосудистых бассейнов, в частности коронарного и непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, проявляющихся хронической ишемической недостаточностью органов пищеварения.

Несостоятельность современного изучения патогенеза, причин возникновения, клинических форм, осложнений, лечения и профилактики атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни определила цель нашего исследования: провести оценку и стратификацию причин возникновения и основных патогенетических механизмов развития атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни, по данным отечественных и зарубежных работ и результатов собственных исследований.

Причины возникновения абдоминальной ишемии делятся на внутрисосудистые (62%) и внесосудистые (38%), среди которых выделяют функциональные, органические и комбинированные [1]. Органические изменения могут быть обусловлены внесосудистыми компрессионными факторами (врожденными и приобретенными), заболеваниями и аномалиями развития брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей. Причинно-следственная оценка позволяет различать острую и хроническую ишемию органов пищеварения.

1) Органическими приобретенными причинами острой абдоминальной ишемии могут быть: тромбоз, эмболия, травма, послеоперационный синдром «обкрадывания» висцерального кровотока при реваскуляризации артерий нижних конечностей, спазм и разрыв артериол в системе верхней брыжеечной артерии после резекции коартации аорты, хронической ишемии органов пищеварения – органические, функциональные и комбинированные изменения.

2) К функциональным нарушениям относят: артериоспазм, гипотензии центрального происхождения, гипогликемии, лекарственные заболевания, полицитемии.

3) Врожденные компрессионные причины – это аномалии отхождения и положения висцеральных ветвей брюшной аорты, давление серповидной связки или медиальных ножек диафрагмы, ганглиев солнечного сплетения. Врожденные аномалии развития аорты и ее висцеральных ветвей – аплазия, гипоплазия артерий или самой брюшной аорты в интервисцеральном сегменте, фибромускулярная дисплазия, артериовенозные свищи и гемангиомы.

4) Приобретенные компрессионные факторы – опухоли брюшной полости, аневризмы брюшной аорты, периартериальный или ретроперитонеальный фиброз, спаечный процесс, давление увеличенных соседних органов.

Основным структурно-функциональным субстратом развития абдоминальной ишемической болезни является атеросклероз и атеротромбоз брюшной аорты и ее висцеральных ветвей. Если атеросклеротические бляшки выявляют в коронарных, сонных и подвздошных артериях, то они имеются и в брюшной аорте. Каждый третий из пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга имеет сердечно-сосудистую патологию.

В патогенезе атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни основное значение отводится следующим патогенетическим механизмам: перекисному окислению липидов (ПОЛ), нарушению реологических свойств крови и дислипидемии как основному фактору возникновения атеросклероза [2]. В прогрессировании атеросклеротического процесса выделяют четыре этапа.

Первый этап связан с дисфункцией сосудистого эндотелия, то есть с нарушением в дыхательной цепи митохондрий эндотелицитов, вызванным ишемией.

Второй – с метаболическими нарушениями вследствие недостаточности выработки АТФ, ингибирования цикла Кребса, накопления жирных кислот, изменения бислоя мембран.

Третий – зависит от липидной триады: активации липаз, фосфолипаз; детергентного действия избытка

жирных кислот и лизофосфолипидов на мембраны и активации перекисного окисления липидов.

Четвертый этап – некроз клеток и тканей.

Это всего лишь очередная структурная схема концепции атерогенеза. В настоящее время исследователи проблемы атеросклероза не могут ответить «на сакраментальный вопрос медицины - что же все-таки представляет атеросклероз» [3]. Не касаясь истории развития учения патогенеза атеросклероза и не проводя аналитической оценки существующих гипотез и теорий, остановимся на основных патофизиологических парадигмах, которые являются составляющими эндогенной патологической системы атеросклеротического процесса:

Биохимическая (по Л.А. Мясникову) или метаболическая парадигма патогенеза атеросклероза

Точкой отсчета атеросклеротического процесса являются механизмы эндогенной патологической системы – блокада рецепторного поглощения клетками ЛПНП и последующий дефицит в клетках эссенциальных полижирных кислот. Специфичность атеросклеротического процесса в сосудистой стенке определяют два эндогенных патологических фактора:

- накопление модифицированных ЛПНП в крови и сосудистой стенке и нарушение поглощения клетками эссенциальных поли-жирных кислот;
- дефицит в клетках эссенциальных поли-жирных кислот.

Биохимическую основу атеросклеротического процесса составляет блокада апоВ-100 лиганд-рецепторного взаимодействия и поглощения клетками ЛПНП. У человека ЛПНП являются основной транспортной формой эссенциальных поли-жирных кислот в форме этерифицированного холестерина. Результатом этой блокады является дефицит в клетках эссенциальных поли-жирных кислот, который запускает атеросклеротический процесс в стенке аорты и артерий.

Основными инициальными механизмами развития атеросклероза являются эндогенные факторы нейроэндокринно-метаболической системы, включающие генетическую, нейро-гормональную и метаболическую дисрегуляцию и дисфункцию: инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию, низкую толерантность к углеводам, гипергомоцистеинемию, гиперурикемию, гиперлипидемию, а также высокую активность сосудистого воспаления, нарушение функции эндотелия сосудов, тромбоцитарно-эритроцитарного гомеостаза и гемореологии, абдоминальное ожирение. Согласно современным представлениям, интегральным механизмом действия перечисленных эндогенных патогенетических факторов возникновения и развития атеросклероза является окислительный стресс - усиление продукции высоко активных форм кислорода (гипероксида – O^{2-}; перекиси водорода – H_2O_2 и гидроксила – OH^-). Кроме этих механизмов, обусловленных гипоксией и ишемией клеток, продукцию свободных радикалов кислорода стимулирует ангиотензин II, который прямо коррелирует со степенью прогрессирования атеросклеротического процесса.

Доказательством значимости роли активных форм кислорода в развитии атеросклероза являются окисленные формы липопротеинов низкой плотности (модифицированные ЛПНП), обладающие высокой атерогенностью. Окислительный стресс в клетках сосудистой стенки сопровождается накоплением факторов деградации липидного метаболизма, которые образуются в результате взаимодействия свободных радикалов кислорода с белками и липидами. Происходящая в процессе окисления модификация липидов и апоВ – белка реакция представляет собой структурно-функциональную дезорганизацию, которая делает невозможной физиологическую утилизацию и использование их по прямому назначению в качестве строительного и энергетического субстрата. Если в интиме сосуда оказались липопротеины, связанные с протеингликанами, не востребованными по причине избытка в плазме крови (в результате дислипидемии или гиперхолестеринемии) или усиления окислительных процессов при метаболическом синдроме, то в виде модифицированных продуктов они становятся не просто балластом в интиме сосуда, а оказывают раздражающее действие на ближайшие клетки. Результатом является включение механизмов защиты, восприятие модифицированных липопротеинов как чужеродных субстанций с последующей соответствующей реакцией сосудистой стенки. Липиды могут быть модифицированы под влиянием ферментов – липоксигеназы и миелопероксидазы, присутствие которых обнаружено в атеросклеротической бляшке. Как свидетельствуют многочисленные экспериментальные и клинические исследования, процесс отложения липидов в интиме артерий сопровождается проникновением лейкоцитов в стенку сосуда. Необходимым условием проникновения моноцитов и Т-лимфоцитов в интиму артерий является усиление экспрессии на поверхности эндотелия, обращенной к просвету сосуда, молекул адгезии (VCAM-1), внутриклеточных молекул адгезии (ICFM) и Е-селиктина.

В интиме сосуда моноцит движется в направлении раздражителя, который оказывает хемотаксическое действие – окисленных липопротеинов и моноцитарного хемоаттрактанта МСР–1. Находящийся в интиме активированный моноцит представляет собой макрофаг, который выделяет целый ряд цитокинов: ИЛ-1, ФНО-α, ФНО-β, ИЛ–6 и фактор роста. Макрофаги поглащают модифицированные липопротеины, используя для этого скевенджеры – рецепторы. Переполненные модифицированными липопротеинами макрофаги превращаются в пенистые клетки, которые формируют липидное пятно или полоски, являющиеся инициальной точкой отсчета атеросклеротического повреждения стенки аорты и артерий.

Абдоминально-воспалительная составляющая метаболической парадигмы патогенеза атеросклероза

Механизмами абдоминально-воспалительного конструкта эндогенной патологической системы, которые формируют атеросклеротический процесс в сосудистой стенке, являются:

1) ассоциация «инфекционное воспаление – атеросклероз» подтверждена тем, что оба процесса формируют одни и те же клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные и гладкомышечные, фибробласты, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, Т- и В-лимфоциты;

2) метаболический синдром.

С середины XIX века велась активная полемика между сторонниками инфильтративной теории, выдвинутой Р. Вирховым (1856), и сторонниками тромбогенной теории, разработанной К. Рокитанским (1844). Результаты исследований, полученные за последние десятилетия XX столетия, позволили несколько примирить оппонентов и представить новый вариант модели патогенеза атеросклероза. Так, R. Ross (1993) предложил современную модель атерогенеза, патогенетической основой которой является эндогенная патологическая система. Инициальный период ее характеризуется

тем, что все начинается после того, как «фактор воспаления» (интерлейкины 1,3, фактор роста–b фибробластов) вызывает повреждение сосудистого эндотелия. Дисфункция поврежденного эндотелия способствует проникновению в субэндотелиальное пространство моноцитов и тромбоцитов. Моноциты, индуцированные модифицированными липопротеидами низкой плотности, превращаются в макрофаги, которые адсорбируют липиды и превращаются в пенистые клетки. Выделяющийся тромбоцитами тромбоцитарный фактор роста вызывает миграцию в субэндотелиальный слой гладкомышечных клеток и фибробластов, которые там пролиферируют. Все это способствует образованию липидной бляшки. Приведенное упрощенное представление развития атеросклероза к сегодняшнему дню претерпело большие изменения, в частности, выделены факторы риска (курение, ожирение, АГ, нарушение липидного, углеводного, гомоцистеинового метаболизма) и сложный нейро-эндокринно-метаболический континуум, который является определяющим в «биохимическом» или доклиническом периоде патогенеза атеросклероза.

Как уже было отмечено, общим механизмом действия эндогенных патологических факторов возникновения атеросклероза является окислительный стресс. В развитии окислительного стресса в сосудистой стенке важная роль принадлежит ангиотензину II, который: 1) усиливает продукцию свободных радикалов макрофагами человека, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов; 2) увеличивает перекисное окисление ЛПНП; 3) стимулирует экспрессию цитокинов (фактора некроза опухоли, других провоспалительных цитокинов, тромбоцитарного фактора роста). Ангиотензин II – наиболее мощный из известных стимуляторов продукции свободных радикалов в гладкомышечных клетках сосудов.

Значимая роль в атерогенезе отводится гипергомоцистеинемии, которая является одной из причин повреждения эндотелия сосудов и фактором риска развития атеросклероза. Гипотеза оксидантного повреждения стенки сосудов в условиях гипергомоцистеинемии является наиболее признанной. Антиоксиданты эффективно блокируют развитие дисфункции эндотелия в условиях гипергомоцистеинемии, что, безусловно, подтверждает патогенетическую роль оксидантного повреждения при этой метаболической ситуации.

Наличие оксидантного стресса при гипергомоцистеинемии проявляется увеличением концентрации малонового диальдегида, который отражает усиление перекисного окисления липидов в мембранах клеток, а также снижение антиоксидантной способности плазмы крови. Природа окислительного стресса при гипергомоцистеинемии – это аутоокислительные реакции, приводящие к образованию окисленных форм NO (NO^-), активации нуклеарного фактора каппа – В (NF-kB) – провоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стресс-зависимых генов.

Образовавшееся в процессе окисления гомоцистеина анион O^{2-} – и гидроксильный ион OH^- индуцируют перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и образованию окисленных липидов в плазме крови. Окислительная модификация ЛПНП способствует образованию пенистых клеток, что, в свою очередь, стимулирует оксидативный стресс.

Гомоцистеин нарушает сосудорасширяющую функцию эндотелия за счет того, что перекисные радикалы O^{2-}, образовавшиеся при аутоокислении гомоцистеина, могут переводить NO-фактор в форму пероксинитритов $OONO^-$ (NO^-), не обладающую вазодилатирующими свойствами.

Гипергомоцистеинемия вызывает стресс в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Активация стресс-зависимых генов приводит к увеличению экспрессии белка, связывающего стеролы и тем самым регулирующего биосинтез и метаболизм последних. В результате происходит усиление синтеза липидов в гепатоцитах, способное привести к развитию жирового перерождения печени. При гипергомоцистеинемии выявляется дизрегуляция синтеза холестерина. В эндотелиальных клетках пациентов с гипергомоцистеинемией повышена экспрессия мРНК, кодирующей ключевой фермент синтеза холестерина – 3–гидрокси–3–метилглутарил – коэнзим А–редуктазу (ГМГ-КоА–редуктазу). Биосинтез холестерина является частью метаболизма стеролов. ГМГ–КоА–редуктаза катализирует превращение ГМГ–КоА в активную форму мевалоновой кислоты и является ключевым ферментом синтеза холестерина. Представленные литературные данные о влиянии гипергомоцистеинемии на экспрессию ГМГ–КоА–редуктазы и обмен холестерина не только позволяет лучше понять проатерогенное действие гомоцистеина, но также свидетельствует о возможной лечебной и профилактической эффективности статинов у больных с гипергомоцистеинемией.

Увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства. При гипергомоцистеинемии повышается активность V и XII факторов свертывания крови, снижается связывание аннексина II – тканевого активтора плазминогена с рецепторами эндотелиальных клеток. Указанные изменения способствуют тромбообразованию.

Естественно, это далеко не все механизмы гипергомоцистеинемии в континууме метаболического синдрома, которые участвуют в патогенезе атеросклероза.

Дисфункция эндотелия является тем патогенетическим механизмом и тканевым субстратом, который связывает инсулинорезистентность, окислительный стресс в атеросклеротическом процессе, т.е. характеризует инициальный период атерогенеза. Согласно мнению экспертов международной рабочей группы по изучению реактивности плечевой артерии (манжеточная проба для оценки ЭЗВД), состояние эндотелия является интегральным индексом нагрузки сосудистой стенки факторами риска атеросклероза. Особо следует отметить инициальный период (биохимическую стадию) – нагрузку сосудистого эндотелия, связанную с оксидантным стрессом и нейро–эндокринометаболическим синдромом.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что высокий уровень ангиотензина II приводит к нарушению функции эндотелия сосудов в результате избыточной продукции свободных радикалов кислорода. Таким образом, согласно результатам клинических и экспериментальных исследований, в патогенезе артериальной гипертензии и атеросклеротического поражения артериальных сосудов ведущими механизмами инициального периода являются окислительный стресс и дисфункция эндотелия, опосредованная рецепторами ангиотензина II.

Продукция оксида азота эндотелиальными клетками снижается в условиях гипергликемии. В эксперименте показано, что при инкубации в гипергликемической среде патологически измененных срезов аорты эндотелий-зависимая вазодилатация их нарушается. Подобным образом эндотелий-зависимая вазодилата-

ция уменьшается у здоровых людей в условиях проведения гипергликемического клэмп–теста.

Гипергликемия, возникшая при заболевании поджелудочной железы, индуцирует ряд клеточных реакций, которые увеличивают продукцию реактивных форм кислорода (например супероксидного аниона), инактивирующих NO, окисляя его до пероксинитрита. Гипергликемия может инициировать этот процесс, увеличивая продукцию супероксидных анионов за счет усиления окислительных процессов в митохондриях. Суперокидный анион в свою очередь индуцирует каскад процессов в эндотелии, в которые вовлекается большее, чем в норме, число клеточных элементов, продуцирующих свободные радикалы.

Усиление продукции супероксидного аниона митохондриями приводит к увеличению внутриклеточного синтеза конечных продуктов гликозилирования. Эти гликированные белки неблагоприятно влияют на жизнедеятельность клеток, изменяя функции белков и активируя рецепторы, связывающие конечные продукты гликозилирования, которые сами по себе стимулируют увеличение продукции свободных радикалов. Накопление продуктов гликирования сопровождается развитием поражений микрососудов различных органов и систем.

Инсулин стимулирует продукцию оксида азота эндотелием, увеличивая активность NO–синтазы за счет активации фосфотидилинозитола–3–киназы и Akt–киназы. У здоровых людей инсулин увеличивает эндотелий-зависимую вазодилатацию. Напротив, у лиц с инсулинорезистентностью эндотелий-зависимая вазодилатация уменьшена. Кроме того, объем инсулинзависимого распада глюкозы обратно пропорционален степени нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации. Нарушение эндотелий зависимой вазодилатации у пациентов с инсулинорезистентностью может быть объяснено изменениями внутриклеточных сигнальных систем, в результате чего уменьшается продукция оксида азота.

Инсулинорезистентность сопряжена с повышением уровня свободных жирных кислот. Абдоминальная жировая ткань является более инсулинорезистентной и высвобождает большее количество свободных жирных кислот по сравнению с жировой тканью любой другой локализации. Свободные жирные кислоты (СЖК) могут нарушать эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции свободных радикалов, активации протеинкиназы С и усугубления дислипидемии. Высокие концентрации свободных жирных кислот активируют протеинкиназу С и уменьшают активность ассоциированной с инсулиновыми рецепторами 1 типа фосфатидилинозит–3–киназы, что ведет к нарушению функции NO–синтазы.

В ответ на повышенное содержания СЖК в крови и в печени активируется продукция ЛПОНП и синтез сложных эфиров холестерина. Повышение образования богатых триглицеридами липопротеинов и уменьшенное их расщепление липопротеинлипазой сопровождается гипертриглицеридемией, которая обычно наблюдается при метаболическом синдроме. Повышенная концентрация триглицеридов вызывает снижение уровня ЛПВП, стимулируя переход холестерина из ЛПВП в ЛПОНП. Эти процессы изменяют структуру ЛПНП, увеличивая количество наиболее атерогенных плотных частиц ЛПНП небольшого размера. Установлено, что гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛПВП патогенетически тесно связаны с дисфункцией сосудистого эндотелия.

Нарушения эритроцитарно-тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

Значимым патогенетическим механизмом развития атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни является повышение агрегации эритроцитов, тромбоцитов и дисфункция сосудистого эндотелия. Рассматривая данный патофизиологический механизм с позиций причинно-следственных взаимосвязей в патогенезе атеротромботических изменений при атеросклеротической ишемической болезни, можно убедиться, что тромбоцитарно–эритроцитарно–сосудистый гемостаз является главным звеном в развитии внутрисосудистого свертывания. Блокада микроциркуляции тромбоцитарно-фибринозными сгустками и нарушение транскапиллярного обмена определяют тяжесть и исход атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни. Изменения свертываемости крови в значительной степени определяются действием катехоламинов, влияние которых на свертывание крови обусловлено непосредственной активацией фактора XII и образованием внутреннего тромбопластина крови. Наиболее ранние изменения связаны с тромбоцитарно-сосудистым гемостазом, при котором изменяются как число, так и агрегационная активность пластинок. При этом в процессе агрегации тромбоцитов в крови повышается содержание биологически активных аминов, способствующих нарушению тонуса и проницаемости сосудистой стенки. Образование микротромбов, наряду с генерализованным спазмом артериол, является определяющим механизмом в развитии гипоксии, ишемии, повреждения и некроза клеток и тканей органов брюшной полости.

Эритроцитарные тромбы при явлениях внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови являются результатом сладжей. Подтверждением этого положения является выраженная способность эритроцитов сорбировать факторы свертывания, в том числе фибрин, фибриноген и продукты его деградации. Несомненна важность и значимость функционального состояния и агрегации эритроцитов в свертывающей системе крови и в гемореологии. Интактные отмытые эритроциты, механически разрушенные или предварительно гемолизированные, укорачивают время рекальцификации цитратной плазмы по сравнению с контрольными. Тромбопластический эффект не разрушенных эритроцитов связан с их неспецифическим механическим влиянием на процесс свертывания крови. Наряду с этим в эритроцитах содержится активный тромбопластин, который выделяется, вызывая сокращение времени рекальцификации плазмы.

Мембрана эритроцитов обладает выраженной тромбопластической активностью и свойствами фактора III тромбоцитов, являясь фосфолипидом; она оказывает также влияние на процесс свертывания. Сказанное позволяет утверждать, что реологические и коагуляционные нарушения крови развиваются при атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни одновременно. Под влиянием фибриногена происходит резкое снижение электрокинетического заряда эритроцитов и тромбоцитов с образованием микротромбов. Зависимость между концентрацией фибриногена, агрегацией эритроцитов и тромбоцитов наиболее выражена у пациентов с атеросклеротической абдоминальной ишемической болезнью в компенсированной и субкомпенсированной стадии [2]. Повышение коэффициента агрегации обусловлено гиперлипидемией, гиперфибриногенемией поскольку эти компоненты являются основными факторами, удерживающими эритроциты в агрегатах и способствующими их прочности. Важную

роль в этом процессе играет снижение дзета-потенциала эритроцитов.

Значительную роль коагуляционные параметры играют в изменении вязкостных характеристик крови. Вязкость крови увеличивается при сочетании гемоконцентрации с гиперфибриногенемией. Между уровнем структурной коагуляции и величиной кажущейся вязкости существует обратно пропорциональная зависимость: при низкой вязкости плотность сгустка выражена в большей степени, чем при высокой.

По данным О.Ш. Ойноткиновой и Ю.В. Немытина [2], большая значимость в патогенезе атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни принадлежит эритроцитарно-тромбоцитарному–сосудистому гемостазу и структурной коагуляции. Так, активность протромбина, факторов V, IX повышается значительно, а факторов VII, VIII, X, XII – весьма ощутимо. В отличие от всех остальных факторов коагуляции активность фактора IX (предшественника тромбопластина плазмы) мало снижается, как и фактора XIII (фибринстабилизирующего). Высокая коагуляционная способность крови при атеросклерозе брюшной аорты и ее висцеральных ветвей обеспечивается некоторым снижением уровня ингибиторов коагуляции – антитромбина III и антифактора Ха.

При атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни активация системы гемостаза представляет собой непрерывный процесс, приводящий к компенсированному увеличению синтеза фибриногена и других свертывающих факторов, который превосходит их потребление. Высокий гемокоагуляционный потенциал крови при обострении и прогрессировании заболевания в определенной степени связан со снижением ее фибринолитической активности. Естественно, это далеко не полный набор механизмов гемостаза и коагуляции участвующих в патогенезе атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни, которые, очевидно, будут раскрыты в XXI веке.

Основные механизмы нарушения микроциркуляции при атеротромбозе

В современном понимании микроциркуляция включает: 1) движение крови в капиллярах и прилежащих к ним микрососудах (микрогемоциркуляция); 2) движение лимфы в начальных отделах лимфатического русла; 3) движение жидкости во внеклеточном (интерстициальном) пространстве Взаимосвязь и взаимодействие между этими гемодинамическими процессами являются необходимой основой для поддержания массообмена и метаболизма в органах и тканях организма человека. Условия движения крови в микрососудах существенно отличаются от таковых в крупных артериях и венах. Свойства крови как корпускулярной жидкости, состоящей из плазменной и клеточной фракций, отчетливо проявляются в микрососудах меньше 200 мкм в диаметре, т.е. сосудах, которые составляют микроциркуляторное русло. С кинематическим взаимодействием движущихся эритроцитов и их деформацией в капиллярах связан известный феномен Фаруса-Линдквиста: снижение гематокрита и кинематической вязкости крови по мере приближения к самой узкой части микроциркуляторного русла – капиллярам. В силу корпускулярных свойств крови в микроциркуляторном русле возникает ряд специфических реологических внутрисосудистых эффектов, таких как внутрисосудистая агрегация эритроцитов, временная закупорка устьевых отделов микрососудов относительно ригидными лейкоцитами или появление плазматических капилляров, заполненных плазмой крови. Перечисленные феномены характерны только для микрососудистого русла, а их выявление важно для диагностики состояния микроциркуляции.

Гемодинамика в микроциркуляторном русле и, особенно, в его капиллярном звене определяется не только внутренними силами кровообращения, но и метаболическими потребностями окружающих капилляры тканей. Поэтому регуляция микроциркуляции достаточна сложна и лежит в плоскости соотнесения транспортных и метаболических функций кровеносной системы. Одним из условий сбалансированности энергетического обмена и доставки кислорода в тканях является эффективное перераспределение потоков крови в микрорегионе органа, обеспечивающего усиленное кровоснабжение тех структур, которые наиболее активно нагружены. Перераспределение потоков крови в тканях осуществляется посредством активных ритмических сокращений стенки микрососудов, называемых вазомоциями.

Функциональное участие микроциркуляторного русла в обменных процессах определяется диаметром и числом одновременно включенных в кровоток микрососудов, т.е. теми структурными параметрами, от которых зависит суммарная площадь обменных микрососудов и перепад давления на «входе» и «выходе» системы микроциркуляции.

У здорового человека уровень гидростатического давления поддерживается посредством нейро-гуморальных влияний на микрососуды и миогенного ауторегуляционного механизма. В основе последнего лежит чувствительность гладких миоцитов к механическому растяжению, под влиянием которого их сократительная активность усиливается, а также к различным метаболическим факторам. К числу регулируемых параметров системы микроциркуляции относятся:

- величина объемного кровотока (величина потока), определяемая прекапиллярным сопротивлением и скоростью кровотока;
- гидростатическое давление, зависящее от соотношения пре- и посткапиллярного сопротивления;
- обменная поверхность микрососудов, на 90% зависящая от числа одновременно включенных в кровоток капилляров;
- реактивность эндотелия, которая зависит от состояния эндотелиоцитов, определяющего активный трансмуральный транспорт веществ посредством трансцитоза.

Патофизиологические механизмы нарушения микроциркуляции

1) изменение барьерной функции микрососудистого русла, в результате чего развивается повышенная проницаемость стенки сосуда, пристеночная адгезия лейкоцитов и локальное сужение просвета микрососуда с последующим диапедезом эритроцитов;

2) реологические изменения крови; проявляются замедлением скорости и прерывистым током, появлением агрегатов эритроцитов и очаговым стазом в микрососудах;

3) изменение миогенной активности артериол и прекапилляров – распределительного звена микроциркуляторного русла, что выражается в сужении или расширении их просвета, изменении артериоло–венозного соотношения (по диаметрам) и, как следствие, в уменьшении или увеличении числа функционирующих капилляров.

Одним из ведущих механизмов патогенеза атеросклеротической абдоминальной ишемической болез-

ни является нарушение микроциркуляции в системе брюшной аорты и ее висцеральных ветвей. В результате атеросклеротического поражения брюшной аорты, ее висцеральных ветвей и микроцикуляторного звена возникают гемодинамические, гемореологические, метаболические, иммунологические и сосудистые нарушения, которые приводят к трофическим и дегенеративным изменениям в клетках, тканях и органах системы пищеварения. В условиях измененных метаболических и гемодинамических параметров на фоне вазоспазма образуются внутрисосудистые эритроцитарно–фибринозные сгустки – сладжи [2]. Нарушения кровотока в системе микроциркуляции способствуют формированию локализованных областей стаза и депонированию клеточных элементов крови, которые не участвуют в общей циркуляции. При этом снижается кислородная емкость крови, развивается несоответствие между потребностью тканей и возможностями доставки кислорода и метаболитов. Возникшая тканевая гипоксия является дополнительным стимулом повышения сосудистого тонуса, периферического сопротивления кровотоку, снижения сердечного выброса.

Развитие декомпенсации микроциркуляторного русла сопровождается блокадой транспорта кислорода и макроэргов к клеткам и тканям слизистой оболочки желудка, кишечника, к гепатоцитам, панкреоцитам, что приводит к ишемии, повреждению и некрозу в этих органах пищеварения. В условиях гипоксии и ишемии в желудке, кишечнике, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе и печени возникают условия для самопереваривания поврежденных участков слизистой оболочки и панкреоцитов, энтероцитов. При сочетании атеросклеротической абдоминальной ишемии и коронарной ишемической болезни сердца компенсаторная централизация кровообращения приводит к еще более неблагоприятным гемодинамическим условиям.

Схематично роль и значимость прогрессирующих нарушений микроциркуляции в патогенезе атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни можно представить в виде последовательного формирования патологического процесса. В ответ на снижение гемодинамики в брюшной аорте, ее висцеральных ветвях и микроциркуляции развивается вазоконстрикция, повышается периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к тканевой гипоксии и метаболическому ацидозу, который увеличивает проницаемость сосудистой стенки и транссудацию жидкости во внесосудистое пространство. Конечным результатом патофизиологического процесса является нарушение массообмена, развитие хронической ишемии, повреждение структур и нарушение функций органов пищеварения. Тяжелые нарушения в системе микроциркуляции ухудшают перфузию тканей и органов, являясь причиной необратимых дегенеративных изменений в них.

Проведенное исследование свидетельствует, что причинами возникновения и основными патогенетическими механизмами развития атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни являются составляющие нейро-гормонально-гомеостатического и эндотелиально–метаболического континуума, которые формируют эндогенную патологическую систему, определяющую вектор направленности атерогенеза и тромбогенеза различных регионов сосудистой стенки брюшного отдела аорты и ее непарных висцеральных артерий.

Литература

1. Лазебник, Л.Б. Заболевание органов пищеварения у пожилых / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов – М.: Анархасис, 2003. - 208 с.
2. Ойноткинова, О.Ш. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь / О.Ш. Ойноткинова, Ю.В. Немытин -М.: Медицина, 2001. - 312 с.
3. Чазов, Е.И. Атеросклероз: факты, гипотезы, спекуляции. В поисках истины / Е.И.Чазов // Circulation .- 2001, - Vol. 103. - P. 1064 - 1072.

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А.Я. СОХАЧ

В работе представлены данные о механизмах развития атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни, одним из которых (ведущим) является нарушение микроциркуляции в системе брюшной аорты и ее висцеральных ветвей. Возникающие при этом гемодинамические, гемореологические, метаболические, иммунологические и сосудистые нарушения приводят к трофическим и дегенеративным изменениям в клетках, тканях и органах системы пищеварения. Снижается кислородная емкость крови, развивается несоответствие между потребностью тканей и возможностями доставки кислорода и метаболитов. Декомпенсация микроциркуляторного русла сопровождается блокадой транспорта кислорода и макроэргов к клеткам и тканям слизистых оболочек желудка и органов пищеварения, что приводит к их ишемии, повреждению и некрозу. При сочетании атеросклеротической абдоминальной ишемии и коронарной ишемической болезни сердца компенсаторная централизация кровообращения обусловливает еще более неблагоприятные гемодинамические условия.

Конечным результатом патофизиологического процесса является развитие хронической ишемии, повреждение структур и нарушение функций органов пищеварения.

Ключевые слова: атеросклеротическая абдоминальная ишемическая болезнь, патогенез

ABDOMINAL ATHEROSCLEROTIC ISCHEMIA: CAUSES OF DEVELOPMENT AND THE MAIN PATHOGENETIC MECHANISMS OF PROGRESSION

SOHACH A.J.

The data about leading mechanisms of atherosclerotic abdominal ischemia development related to microcirculation disorders in the system of abdominal aorta and its' visceral branches are presented. Hemodynamic, hemoreologic, metabolic, immunologic and vascular alterations resulted in trophic and degenerate changes in cells, tissues and organs of digestion system. Blood oxygen capacity decreases, discrepancy between tissues oxygen need and opportunities of its delivery grows. Microcirculation insufficiency is accompanied by blockade of oxygen and high-energy substances transport to the cells of gastrointestinal mucosa leading to its ischemia, damage and necrosis. Combination of atherosclerotic abdominal ischemia and coronary ischemic disease, associated compensatory centralization of blood circulation causes even more adverse hemodynamic conditions.

Pathophysiologic process results in the chronic ischemia, damage of structures and dysfunctions of digestion organs.

Key words: atherosclerotic abdominal ischemic disease, pathogenesis

© Коллектив авторов, 2007
УДК 611.3:616.72-002.77

СОСТОЯНИЕ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.О. Басиева, Т.М. Гатагонова, З.Т. Астахова
Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, характеризуясь неуклонно прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани, в основе которой лежат глубокие иммунопатологические изменения с чертами аутоагрессии.

РА занимает первое место по распространенности среди воспалительных заболеваний суставов. Социальная значимость этого заболевания определяется не только его высокой распространенностью, но и большим материальным ущербом, причиняемым обществу, больному, его семье вследствие высокой нетрудоспособности и рано наступающей инвалидности.

Неуклонное прогрессирование патологического процесса, несмотря на применение современных методов терапии, обусловливает не только значительную функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата, но и ведет к сокращению длительности жизни больных на 4-10 лет, к возрастанию смертности, которая превышает аналогичный показатель общей популяции.

Особенно неблагоприятен прогноз у больных РА с системными проявлениями: генерализованным васкулитом, ревматоидными узелками, лимфоаденопатией, поражением легких, сердца, печени, почек и других органов и систем. Среди внесуставных проявлений РА наименее изучены поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хотя хорошо известен наиболее тяжелый процесс – амилоидоз кишечника, встречающийся у 11% больных и обычно сочетающийся с амилоидозом других внутренних органов [2, 4, 6, 11].

У больных РА были отмечены нарушения моторики и секреторной функции желудка [6, 10, 12], развитие хронического атрофического гастрита [10], превышающего в три раза встречаемость его в общей популяции [19], а также частое возникновение язв слизистой оболочки [15, 16, 18]. Природу этих изменений ряд исследователей рассматривали в контексте системности ревматоидного воспаления, полагая, что в основе атрофического гастрита лежат иммунные нарушения [13, 17]. Так, А.И. Струков [14] подчеркивал, что клеточная инфильтрация слизистой оболочки желудка укладывается в представление об иммунном воспалении.

D. Malone отмечал, что возникновение язв в большей мере коррелирует с характером течения РА, чем с применяемыми больными противовоспалительными препаратами [18]. Тем не менее вопрос об удельном весе, с одной стороны, иммунных нарушений в желудке, обусловленных основным заболеванием, с другой – повреждающим слизистую оболочку воздействием лекарственных средств, которые больные вынуждены принимать постоянно, до сих пор остается дискутабельным. В литературе последних лет основной акцент в развитии желудочных расстройств делается на лекарственные гастропатии [3, 7, 11]. Патогенез этих гастропатий до конца не расшифрован и, вероятно, не должен рассматриваться вне связи с процессами, которые могут быть обусловлены общими иммунопатологическими закономерностями, свойственными РА как системному заболеванию. Тем более, что в настоящее время постулируется положение, представляющее любой хронический гастрит как иммунную патологию, протекающую по стандартной схеме: поверхностный гастрит – атрофический гастрит [1].

Целью нашей работы было изучение клинических проявлений, а также эндоскопических и морфологических изменений в слизистой оболочке желудка у больных РА в сопоставлении с клинико-лабораторными проявлениями суставного заболевания.

Материал и методы. Для диагностики гастродуоденальных нарушений у больных РА руководствовались следующим подходом. Целенаправленно уточняли гастроэнтерологический анамнез, для выявления среди больных групп риска развития гастродуоденальных осложнений детально выясняли характер и длительность проводимого ранее противоревматического лечения (особенно прием НПВП), определяли его эффективность, устанавливали сроки возникновения диспептических расстройств, аллергических и других побочных реакций в период лечения.

При объективном обследовании обращали внимание на состояние ротовой полости, а также височно-челюстных суставов, поражение которых может сопровождаться затруднением пережевывания пищи и

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПИИ БОЛЬНЫХ РА

Эндоскопические признаки	Число больных (n=120)	
	абс.	%
Эзофагит	20	16,6
Состояние слизистой оболочки желудка:		
- гастрит антральный	68	56,7
- гастрит фундальный	18	15,0
- пангастрит	17	14,1
в том числе:		
- язва желудка	18	15,0
- эрозии	12	10,0
Состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки:		
- дуоденит	63	52,5
- эрозии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки	10	8,4
- язва луковицы	10	8,4
- деформация луковицы двенадцатиперстной кишки	16	13,3

вследствие этого нарушением процессов пищеварения. Определяли наличие чувствительных и болевых зон в эпигастрии, правом и левом подреберье, а также учитывали один из наиболее частых симптомов поражения желудка у этой категории больных – ощущение переполнения его после еды. Определяли пальпаторные симптомы поражения поджелудочной железы: симптомы Мейо-Робсона, Кача, Дежардена. Обращали внимание на печень, в частности, учитывали ее размеры, консистенцию и болезненность нижнего края, болезненность в проекции желчного пузыря.

Обследовано 120 больных РА. У 29 (24,1%) длительность заболевания составила менее 1 года, у 34 (28,3%) – от 1 года до 3 лет, у 27 (22,6%) – от 3 до 5 лет, у 30 (25%) больных – более 5 лет. Активность патологического процесса 1-й степени констатирована у 37 (38,8%) больных, 2-й – у 62 (51,6%), 3-й степени – у 21 (17,6%) больного. Системные проявления заболевания (лимфоаденопатия, почечная патология) имели место у 27 (22,5%) обследованных. Рентгенологические изменения I стадии были выявлены у 36 (30%) больных, II – у 47 (39,2%), III – у 21 (17,5%), IV стадии – у 16 (13,3%). Серопозитивный РА был выявлен в 87 (72,5%) случаях.

Клинические симптомы поражения пищеварительного тракта наблюдались у 107 (89,2%) больных, все они эпизодически отмечали боли в эпигастральной области в тот или иной период болезни. У 105 (87,5%) имелись диспептические жалобы, из которых наиболее частыми были изжога – у 47 (39,1%) и отрыжка – у 39 (32,5%). Всем 120 больным была осуществлена эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики. При этом вычислялись средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (σ), критерий достоверности разности между средними величинами (t), вероятность различий (p). Математическая обработка результатов исследований проводилась на персональном компьютере с помощью программы “Microsoft Excel-98”.

Результаты и обсуждение. Из таблицы 1 следует, что самой частой находкой был антральный гастрит (56,7% больных), который встречался достоверно чаще ($p<0,05$) фундального и пангастрита (15,0% и 14,1% больных соответственно).

У больных с наличием антрального гастрита на первый план выступали постоянные тупые ноющие боли в эпигастрии, на которые указывали все пациенты. Из признаков диспепсии у них наблюдались только изжога, отрыжка, отсутствие аппетита. При фундальном гастрите боли также носили упорный характер, но был более широк спектр диспептических расстройств: изжога, отрыжка, тошнота, рвота, чувство переполнения в эпигастрии. Пангастрит сопровождался интенсивными болями и наиболее выраженными диспептическими нарушениями. У 15% обследованных выявлена язва желудка, у 9,2% она располагалась в пилороантральной области, у 5,8% – в фундальной части желудка. Практически у половины больных в процесс оказалась вовлеченной и двенадцатиперстная кишка. У 63 больных развился дуоденит, у 10 – эрозии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, у 10 больных – язва луковицы. У 8 больных (6,6%) отмечалось сочетание язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки обнаружена у 16 (13,3%) больных.

Эрозивные поражения, как правило, имели геморрагический характер и локализовались в антральном отделе желудка, но у некоторых больных распространялись на тело желудка и луковицу двенадцатиперстной

Таблица 2

ЗАВИСИМОСТЬ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ И ФОРМЫ РА

Эндоскопические признаки	Длительность заболевания						Степень активности						Форма РА			
	до 3 лет (n=63)		до 5 лет (n=27)		свыше 6 лет (n=30)		I (n=37)		II (n=62)		III (n=21)		суставная (n=93)		с системн. проявл. (n=27)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эзофагит	6	9,5	6	22,2	8	26,6	3	8,1	4	6,4	8	38	6	6,4	14	51,8
Состояние слизистой оболочки желудка																
Гастрит																
- антральный	33	52,3	17	62,9	18	60	20	54	36	58	12	57,1	56	60,2	12	44,5
- тела желудка	7	11,1	5	18,5	6	20	4	10,8	8	12,9	6	28,5	12	12,9	6	22,2
- пангастрит	6	9,5	5	18,5	6	20	2	5,4	8	12,9	7	33,3	8	8,6	9	33,3
в том числе:																
- язва желудка	6	9,5	4	14,8	9	26,6	5	13,5	7	11,1	6	28,5	6	6,4	12	44,4
- эрозии	5		3	11,1	4	13,3	4	10,4	4	6,4	4	19	3	3,2	9	33,3
Состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки																
- дуоденит	32	50,7	14	51,8	17	56,6	18	48,6	33	53,2	12	57,1	42	45,1	21	77,7
- эрозии	4	6,3	3	11,1	3	10	2	5,4	4	6,4	4	19	3	3	7	25,9
- язва луковицы	5	7,9	2	7,4	3	10	2	5,4	4	6,4	4	19	4	4,3	6	22,2
- деформация луковицы	7	11,1	4	14,8	5	16,6	3	8,1	8	12,9	5	23,8	5	5,3	11	40,7

кишки.

У всех больных эрозии представляли эндоскопическую находку, поскольку не вызывали никаких специфических клинических проявлений. Анализируя зависимость эндоскопических признаков от степени активности РА (табл. 2), мы отметили, что с активностью заболевания в наибольшей степени коррелировал пангастрит, который выявлялся в 6 раз чаще при высокой активности РА по сравнению с минимальной ($p<0,002$).

У больных с системными проявлениями заболевания пангастрит встречается почти в 4 раза чаще, чем у пациентов без висцеропатий.

По мере увеличения давности РА в целом увеличивалось число больных с явлениями хронического гастрита. То же можно сказать об эрозиях и язве желудка. Например, язва желудка встречалась почти в 3 раза чаще у больных с длительностью заболевания, превышающей 5 лет, по сравнению с недавно заболевшими. При изучении состояния слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки мы обратили внимание на то, что дуоденит развивается уже в ранние сроки, а частота деформации луковицы двенадцатиперстной кишки нарастает по мере увеличения продолжительности заболевания.

Необходимо отметить, что клиника язвенной болезни при РА имела особенности. Если язвенная болезнь впервые была диагностирована до начала развития РА, клиника ее утрачивала характерную периодичность, сезонность, очерченность симптоматики, у части больных отмечалась тенденция к образованию сочетанных язв. У пациентов с язвенными поражениями, выявленными на фоне РА, имелись аналогичные субъективные проявления. Иными словами, у больных как страдавших в прошлом язвенной болезнью, так и приобретших ее на фоне текущего РА, симптоматика язвы оказывается видоизмененной. Возможно, это в известной степени зависит от влияния антивоспалительных препаратов, тем более, что частота эрозивных и язвенных процессов в ЖКТ нарастает по мере увеличения длительности болезни.

У 40 из 120 больных были изучены 80 гастробиоптатов, полученных из антрального и фундального отделов желудка (табл. 3). Эндоскопические явления хронического гастрита имели место у всех больных, причем преобладал антральный гастрит.

При гистологическом исследовании биоптатов были выявлены следующие проявления хронического гастрита.

В собственной пластинке слизистой оболочки в одних случаях отмечалась диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация – от поверхности валиков до мышечной пластинки. Иногда инфильтрат окружал и сдавливал железы, иногда полностью вытеснял их. В других случаях инфильтрат был скуден, а в собственной пластинке слизистой оболочки отмечалось разрастание либо грануляционной, либо фиброзной ткани. Рост соединительной ткани происходил преимущественно снизу, с глубоких слоев слизистой оболочки, то есть из области дна желез, а в отдельных случаях – со стороны валиков (преимущественно сверху). Вся слизистая оболоч-

Таблица 3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У БОЛЬНЫХ РА

Локализация процесса в желудке по данным эндоскопии	Число больных		Гистология хронического гастрита					
			поверхностный (неатрофический)		атрофический			
					активный		неактивный	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Антральный	23	57,5	15	65,2	4	17,4	4	17,4
Фундальный	10	25,0	5	50,0	3	20,0	3	30,0
Пангастрит	7	17,5	2	28,6	2	42,8	2	28,6

ка была значительно истончена, в состав инфильтрата слизистой оболочки желудка входили плазматические клетки, лимфоциты, макрофаги, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, тканевые базофилы. Все эти клетки связаны с иммунными реакциями, и это позволяет допустить участие иммунных механизмов в развитии и становлении всех типов хронического гастрита. Сама же инфильтрация укладывается в представление об иммунном воспалении.

Морфологически поверхностный (неатрофический) гастрит имел место у 22 (53%) больных РА, наиболее часто в антральном отделе желудка (у 15 из 23 больных). В гастробиоптатах обнаружены воспалительные изменения с преобладанием выраженной клеточной инфильтрации поверхностного слоя собственной пластинки слизистой оболочки, как незначительные, так и обильные наложения слизи на поверхности покровно-ямочного эпителия. В глубоком отделе собственной пластинки было отмечено разрастание соединительнотканных волокон. Стенки сосудов были склерозированы у 21 из 22 больных, имелись небольшие лимфоцитарные инфильтраты в периваскулярных пространствах. В 73,9% случаев воспалительный инфильтрат распространялся на все отделы собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела желудка. В фундальном отделе поверхностный гастрит обнаружен у 50% больных, реже, чем в антральном отделе. Была прослежена связь фундального гастрита с активностью ревматоидного процесса: в этой группе пациентов отмечалась наибольшая активность РА при давности заболевания свыше 5 лет. У больных с пангастритом поверхностный его характер был отмечен в 28,6% случаев.

В биоптатах слизистой оболочки желудка больных хроническим атрофическим гастритом обнаруживалась системная прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани и сосудов. В собственной пластинке слизистой выявлялись мукоидное набухание, фибриноидные изменения, клеточные реакции, склероз. Наблюдались различные варианты поражения сосудов микроциркуляторного русла слизистой оболочки: продуктивный капиллярит и артериолит, тромбоз мелких артерий, склероз стенки и облитерация просвета сосудов. Разрастание соединительной ткани начиналось из глубины слизистой оболочки, на уровне дна желез и распространялось к поверхностным ее слоям.

Морфологические проявления активного атрофического гастрита характеризовались тем, что на фоне резко выраженной инфильтрации слизистой оболочки желудка лимфоцитами и плазмоцитами в инфильтрате и в покровном эпителии появлялось большое количество нейтрофилов.

По мере увеличения продолжительности заболевания по данным гистологического исследования увеличивалось число больных с атрофическим процессом слизистой оболочки желудка. При сравнении больных с системными проявлениями и с суставной формой заболевания было обнаружено, что в первом случае хронический атрофический гастрит встречается в 1,5 раза чаще, чем в отсутствии системности, а при серопозитивном варианте – в 3 раза чаще, чем при серонегативном.

Известно, что в основе развития системных проявлений лежат васкулиты. Одним из характерных признаков поражения внутренних органов при РА считается изменение микроциркуляторного русла. Однако в прогрессировании склероза, а следовательно атрофии слизистой оболочки, может играть роль возникший по той или иной причине гастродуоденит, который к тому же не подвергается специальному лечению. В этих случаях процесс протекает по стандартной схеме: поверхностный гастрит – атрофический гастрит.

Не исключено, что в прогрессировании хронического гастродуоденита с атрофией железистого аппарата определенную роль играют гормональная терапия и прием НПВП.

Генез склеротических и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка включает, как нам представляется, минимум три причины: прогрессирование собственно РА, прогрессирование хронического гастродуоденита, влияние НПВП и стероидных гормонов.

Заключение. У больных РА отмечается раннее развитие гастрита, включая тяжелые формы (пангастрит), выявлена корреляционная связь с активностью процесса и наличием системных проявлений. Поэтому можно полагать, что хронический гастрит – это прежде всего проявление ревматоидного процесса, который рассматривается как системное иммунопатологическое заболевание. Подтверждено наличие васкулита и системной дезорганизации соединительной ткани в слизистой оболочке желудка.

Эндоскопическое и гистологическое обследование больных позволило детально охарактеризовать клинико-функциональное состояние верхнего отдела пищеварительного тракта при РА, научно обосновать включение в комплексное лечение заболевания препаратов, защищающих слизистую оболочку от агрессивного воздействия противовоспалительных средств и глюкокортикостероидов, что может предотвратить прогрессирование желудочно-кишечной патологии и развитие тяжелых осложнений, возникающих на фоне лечения ревматоидного артрита.

Литература

1. Аруин, Л.И. Хронический гастрит / Л.И. Аруин, П.Я. Григорьев, В.А. Исаков, З.П. Яковенко. - Амстердам, 1993 - С. 284-288.
2. Гребнев, А.Л. Клинико-морфологическая характеристика изменений желудка при ревматоидном артрите / А.Л. Гребнев, В.Б. Золотаревский, Т.И. Сотникова // Сов. Медицина. – 1990. - № 10. - С. 85-88.
3. Григорьев, П.Я. Гастро- и дуоденопатии, обусловленные НПВП. Лечение и профилактика / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко // Врач. – 1997. - №11. - С. 11-12.
4. Гусева, Н.Г. Патогенетические механизмы нарушений микроциркуляции при ревматических заболеваниях / Н.Г. Гусева, Н.Н. Грицман, В.Ф. Сысоев // Тер. архив. – 1983. - № 7. - С. 7-11.
5. Денисов, Л.Н. Материалы II международной конференции по системной энзимотерапии / Л.Н. Денисов, Ю.В. Хохлова, А.В. Шайков // СПб. – 1996. - С. 85-88.
6. Дормидонтов, Е.Н. Ревматоидный артрит как системное заболевание / Е.Н. Дормидонтов, Н.И. Коршунов, Э.Я. Баранова // Тер. архив. – 1982. - С. 208.
7. Ивашкин, В.Г. Патогенез гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / В.Г. Ивашкин // Росс. журнал гастроэнтерологии. – 1994. - №1. - С. 11-14.
8. Капитонова, М.Ю. / М.Ю. Капитонова // Сб. научн. тр. Саратовского мед. института. – 1984. - Т.11. - С. 70-72.
9. Копьева, Т.Н. Патология ревматоидного артрита / Т.Н. Копьева. – 1982. - С. 208.
10. Кравченко, Л.Ф. Состояние желудка при инфекционном неспецифическом (ревматоидном) полиартрите / Л.Ф. Кравченко, А.В. Курганская // Вопросы ревматологии. – 1972. - № 12. - С. 71-76.
11. Насонова, В.А. Гастропатии, связанные с приемом НПВП / В.А. Насонова // Росс. журнал гастроэнтерологии. – 1994. - № 1. - С. 7-10.
12. Осколкова, А.В. Состояние желудка при инфекционном неспецифическом (ревматоидном) артрите: Автореф. дис. … канд. мед. наук / А.В. Осколкова. - Владивосток, 1972.
13. Пучинскас, Ю.П. Иммунные механизмы патогенеза хронического гастрита: Автореф. дис. … докт. мед. наук / Ю.П. Пучинскас. - Москва, 1960.
14. Струков, А.И. Общая патология человека / А.И. Струков, В.С. Пауков, О.Я. Кауфман. – 1990. - С. 3-17.
15. Coller, D. St. S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation / D. St. S. Coller, J.A. Pain // Gut, 1985. - Vol. 26. - P. 359-363.
16. Collins, A.J. Contracting presentation and findings between patients with rheumatical complaints taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and general population referred for endoscopy / A.J. Collins, J. Davis, A. St. J. I. Dixon // Rheum., 1986. - Vol. 26. - P. 5-53.
17. Henriksson, K. Morphological studies of rheumatoid arthritis / K. Henriksson, R. Umas Moberg, C.E. Noroh // Ibid, 1986. - Vol. 45. - P. 475-483.
18. Malone, D.E. Peptic ulcer in rheumatoid arthritis – intrinsic of Related to drug therapy? / D.E. Malone, Z. Daly // Brit. J. Rheum., 1986. - Vol. 25. - P. 342-344.
19. Paskal, J-P / J-P. Paskal, R. Tournut, J-Z. Runuall // Gastroent. Clin. Biol., 1978. - Vol. 12. - P. 15-22.
20. Stoeberg, E. Actuelle Rheum., 1985, №10. - P. 24-26.

СОСТОЯНИЕ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.О. БАСИЕВА, Т.М. ГАТАГОНОВА, З.Т. АСТАХОВА

У больных ревматоидным артрием изучались клинические проявления, а также характер эндоскопических и морфологических изменений в слизистой оболочке желудка в сопоставлении с клинико-лабораторными проявлениями суставного синдрома.

Отмечалось раннее развитие гастрита, даже тяжелых форм (пангастрита), выявлена корреляционная связь с активностью процесса, наличием системных проявлений. Подтверждено наличие васкулита и системной дезорганизации соединительной ткани в слизистой оболочке желудка. Научно обосновано включение в комплексное лечение препаратов, защищающих слизистую оболочку органов пищеварения от агрессивного воздействия нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, а также необходимость использования диетотерапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндоскопия, морфология

STATUS OF THE UPPER GUT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

BASIYEVA O.O., GATAGONOVA T.M., ASTAKHOVA Z.T.

Clinical signs, endoscopic and morphological alterations in the stomach mucosa compared to clinical and laboratory manifestations of articulate syndrome were studied in patients with rheumatoid arthritis.

Early development of gastritis, even its' severe forms (pangastritis) was observed. Correlation with the degree of process activity and system presentations was revealed. Development of vasculitis and the connective tissue system disorganization in the stomach mucosa was confirmed. Inclusion in complex treatment of drugs protecting the mucous membrane of digestion organs from aggressive influence of non-steroid anti-inflammatory drugs and corticosteroids and also necessity of dietotherapy was science-based.

Key words: rheumatoid an arthritis, endoscopic, morphology

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.1:616-092:616.9(045)

РОЛЬ И ЗНАЧИМОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.М. Яковлев, Г.Я. Хайт, А.Я. Сохач
Ставропольская государственная медицинская академия

Сегодня медицинская наука, как никогда, близка к выяснению патогенетической сущности атерогенеза. К XXI столетию в области изучения патогенеза атеросклероза, поиска средств его лечения и профилактики отмечается определенный успех. Каждый год конца XX века привносил новые данные, раскрывающие механизмы формирования атеросклероза и атеротромбоза, среди которых определяющими и доказательными являются:

1) наследственный генетический фактор,

2) нейроэндокринно-метаболический (нарушения липидного и других видов обмена),

3) состояние сосудистой стенки,

4) гемореологический фактор,

5) нарушение рецепторного аппарата,

6) инфекционно-воспалительный фактор.

В каждом из них обнаружено не одно патогенетическое звено, формирующее атерогенетический процесс, который определяет степень выраженности ремоделирования сосудистой стенки. При этом все основные механизмы, определяющие патогенез атеросклероза, связаны между собой.

Цель исследования: изучить роль хронической инфекции и гастроэнтерологической составляющей липидного метаболизма в патогенезе атеросклероза.

Интерес к проблеме этиологии и патогенеза атеросклероза постоянно растет. Однако, основываясь на роли традиционных факторов риска (наследственность, курение, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет), можно объяснить не более половины случаев развития атеросклероза аорты и коронарных артерий [1].

В последние 20 лет значительно увеличилось количество сообщений о роли инфекционно-воспалительного фактора в патогенезе атеросклероза [2]. Установлено наличие в крови и тканях больных атеросклерозом белковых и нуклеиновых фрагментов Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, аденовирусов, энтеровирусов, вирусов герпетической группы и др., что подтверждает причастность инфекционного фактора к атерогенезу [13]. При этом каждое отдельное исследование посвящено какому-либо определенному агенту, а не инфекционной коалиции. В результате накоплена разноречивая информация, которую сложно оценить в контексте атерогенетического процесса.

Каковы перспективы инфекционной теории атеросклероза? Несмотря на многочисленность исследований, доказывающих наличие положительной связи между различными инфекционными агентами и возникновением атеросклероза, инфекционная теория окончательно не доказана. Однако полученные доказательства причастности инфекционно-воспалительных механизмов к патогенезу атеросклероза открыли новые возможности в изучении общих звеньев атерогенеза. Собственные исследования подтверждают наличие взаимосвязей между хронической инфекцией и гастроэнтерологической составляющей в развитии атеросклеротического процесса аорты и артерий различной локализации. Необходимы усилия различных специалистов для окончательного решения столь сложной и очень важной проблемы клинической кардиологии.

Взаимосвязь хронического инфекционного воспаления и атеросклероза была темой научной дискуссии на протяжении 175 лет. Современные исследования молекулярной биологии раскрыли механизмы гуморальных и клеточных реакций, которые формируют этапы воспаления. Однако вопрос об этиологии и факторах риска, которые инициируют и поддерживают атеросклеротический процесс, по сей день остается предметом дискуссии [20].

Повышенный интерес исследователей к вопросу о роли и значимости микроорганизмов в этиологии и патогенезе атеросклероза вполне закономерен, это касается как вирусов (например герпеса), микробов (Heliobacter pylori), так и простейших (хламидии). Известно, что действие инфекционного фактора в этиологии и патогенезе атеросклероза может быть реализовано несколькими путями:

- эндогенная патологическая система атерогенеза; формируется двуединым этиологическим фактором – экзогенным: вирусным, микробным, хламидийным, Helycobacter pylori и эндогенным – производным клет-

ками рыхлой соединительной ткани: эндотелиальными и гладкомышечными, фибробластами, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами и, в меньшей степени, Т- и В- лимфоцитами [6];

• при атеросклеротическом и инфекционно-воспалительном процессе, протекающем в едином структурно-функциональном пространстве, фиксация (адгезия) моноцитов и нейтрофилов на поверхности эндотелия активирует одни и те же белки клеточных взаимодействий: интегрины на мембране нейтрофилов и моноцитов, Е- селектин на мембране эндотелия и Р-селектин на поверхности тромбоцитов [9];

• оба патологических процесса протекают в одном пространственно-временном континууме эндогенной патологической системы, проявляются активной инфильтрацией (хемотаксисом) тканей циркулирующими в крови моноцитами и нейтрофилами [3];

• активированные нейтрофилы усиливают образование супероксидрадикалов, активируют перекисное окисление белков и липидов и определяют степень выраженности «респираторного взрыва» [8];

• гибель функциональных фагоцитов приводит к активации синтеза клетками хемоаттрактантов и секреции интерлейкинов [17];

• в ответ на секрецию клетками рыхлой соединительной ткани интерлейкина-6 гепатоциты усиливают синтез и секрецию в кровь позитивных белков острой фазы (С–реактивный белок, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, альфа-1 ингибитор протеиназ, липопротеин (а) и фибриноген [7]; в интиме артерий отмечается усиленная пролиферация гладкомышечных клеток, увеличивается содержание холестерина, формируются липидные полоски в стенке артериальных сосудов [14].

Из обзорно-схематической оценки и анализа роли инфекционного воспаления в атерогенезе следует, что вирусные, микробные или Helicobacter pylori (экзогенные) этиологические факторы, наряду с эндогенными факторами, являются инициальными механизмами формирования эндогенной патологической системы, структурно-функциональные составляющие которой являются основными патогенетическими механизмами ассоциированного в пространстве и времени патологического процесса, определяющего тесноту взаимосвязи и взаимодействий атеросклероза и хронического инфекционного воспаления.

Роль и значимость гастроэнтерологической составляющей липидного метаболизма в патогенезе атеросклероза к сегодняшнему дню остается в стадии поиска своего решения. По липидному метаболизму, играющему ведущую роль в патогенеза атеросклероза, имеются многочисленные исследования, однако единства мнения по атерогенезу не существует.

«Холестериновая» теория Н.Н. Аничкова (1912) возникновения атеросклероза, в основе которой лежит представление о патогенетическом процессе как инфильтрации холестерина в стенку сосуда, является приоритетной, положившей начало изучению взаимодействий между сосудистой стенкой и липидным метаболизмом (биохимическая стадия по А.Л. Мясникову). Девяносто пять лет, прошедшие после первых исследований, не внесли ясности и не сформировали единого мнения о значимости метаболизма холестерина в патогенезе атеросклероза.

Общий фонд холестерина в организме человека формируется несколькими источниками:

1) экзогенным – всасывание в кишечнике из продуктов питания;

2) эндогенным – биосинтез из активированной формы уксусной кислоты – ацетил-КоА.

Экзогенный (пищевой) холестерин поступает в организм в зависимости от набора продуктов – от 0 до 1,2 г/сут. У жителей европейских стран среднего возраста его поступление составляет около 0,5 г/сут [19]. Наряду с холестерином в полость кишечника с пищей попадает большое количество растительных стеролов (стеринов), в среднем от 160 до 400 мг/сутки [12].

По сравнению с пищевым поступлением, значительно больше холестерина синтезируется в организме de novo – 0,8 до 1,0 г/сут. Известно, что практически все клетки способны синтезировать холестерин, но наиболее важным для поддержания его равновесия в организме является синтез в печени. Установлено, что до 80% холестерина синтезируется в печени.

Ю.М. Лопухин и соавт. [4], используя методологию изотопной кинетики, показали:

1) кинетика распределения холестерина в организме отличается длительным периодом, достигающим нескольких недель;

2) у человека общая масса холестерина, обменивающаяся с холестерином тканей в течение 10 недель, составляет около 65 г – примерно 1 г на 1 кг массы тела;

3) отмечена конкуренция между процессами поступления с пищей и образования холестерина в организме.

Авторами установлена не только кинетика распределения холестерина в организме, но и показано существенное значение печени в его метаболизме.

В контексте обсуждаемого значения печени в обмене холестерина, доказательным подтверждением является одна из работ ведущих специалистов по атеросклерозу [15], в которой приводится формула атеросклероза: накопление липидов в сосудистой стенке = поступление липопротеинов – выход в кровь (lipoprotein in – lipoprotein out. L-A avw = L-in. – L-out). В пояснении указывается, что накопление липопротеинов (L-in) равняется сумме липопротеинов из желудочно-кишечного тракта и синтезируемых в печени. Выход липопротеинов строго связан с захватом холестерина печенью и выбросом с желчью. Подчеркивается, что проблема атеросклероза прежде всего связана с органами пищеварения, а сосудистая патология является лишь следствием.

Мета-анализ результатов исследования по метаболизму холестерина и собственные исследования дали возможность теоретически обосновать патофизиологическую модель, определяющую значимость гастроэнтерологической составляющей в патогенезе атеросклероза.

К основным патофизиологическим парадигмам, достоверно подтверждающим значимость гастроэнтерологической составляющей в патогенезе атеросклероза, относятся:

1) У человека большая часть холестерина синтезируется в организме de novo, меньшая – поступает с пищей. Наиболее важным компонентом поддержания равновесия холестерина в организме является его синтез в печени. Холестерин в гепатоцитах – как синтези-

рованный, так и захваченный из крови, имеет четыре варианта метаболизма: эстерифициируется и хранится в гепатоците, упаковывается в частицы ЛПОНП и секретируется в кровь, секретируется непосредственно в желчь и конвертируется в холаты, которые затем секретируются в желчь.

2) В гепатоците, одной из наиболее активных клеток холестеринового метаболизма, обнаружено большое число факторов транскрипции, к которым принадлежат ядерные рецепторы. Семейство ядерных рецепторов состоит из 48 факторов транскрипции. На международном симпозиуме в Канаде (апрель 2005) обсуждался вопрос о ядерных рецепторах гепатоцита. Большое внимание было уделено подклассу пероксимальных активаторов пролиферации (PPAR) и печеночных Х рецепторов (LXR), являющихся критическими факторами метаболизма липидов и глюкозы. Среди ядерных рецепторов для обмена холестерина в печени наибольшее значение имеют PPARs и LXRs. Последние активируются метаболитами холестерина и обеспечивают регулирование уровня его в клетке. LXRs признаётся одним из основных факторов патогенеза атеросклероза.

3) Активация многих функций гепатоцита и их реэкспрессия напрямую зависят от одного из основных факторов трансляции в гепатоците – ЯФГ4, который играет ведущую роль в транскрипционной иерархии [16]. Это ключевой регулятор генного выражения гепатоцита. В 1996 году было показано значение мутации ЯФГ4 в развитии ювенильной формы сахарного диабета. Именно через факторы транскрипции можно логично объяснить многие звенья патогенеза, общие для атеросклероза и сахарного диабета [10].

4) Ядерный прегнан рецептор (PXR) является регулятором энтерогепатической циркуляции и эндогенного клиренса продуктов метаболизма холестерина [22]. Фактически впервые обнаружены два существенных механизма метаболизма холестерина:

а) ядерный прегнан рецептор является важным фактором модуляции метаболизма холестерина;

б) метаболизация холестерина при отсутствии защиты может привести к реакциям, не совместимым с жизнью. В эксперименте все животные с низкой активностью этого фактора погибали от гепаторенальной недостаточности при вскармливании их холестерином.

3) гепатоцит не только ответствен за захват частиц крови, содержащих холестерин, но именно в нем происходит синтез таких частиц. Образование липопротеинов относится к одной из важнейших составляющих синтетической функции печени. Нарушение биосинтеза белковых компонентов липопротеинов – апопротеинов сопровождается спектром расстройств обмена липидов в организме человека. Этот захват связан с АТФ–зависимым транспортом кассетных белков ABC (ABC AI). Белок-переносчик холестерина (БПХ) обеспечивает передачу этерифицированного холестерина от ЛПВП к ЛПОНП и ЛПНП для последующего захвата рецептором ЛПНП и триглицеридов в обратном направлении – в плазму крови. Клинически описанный захват холестерина гепатоцитом имеет прямое отношение к регулированию соотношения атерогенных (ЛПОНП и ЛПНП) и антиатерогенных (ЛПВП) липопротеинов [5].

Известны наследственные, генетически обусловленные гиперхолестеринемии, так называемые семейные формы. Эти нарушения липидного обмена связаны с мутацией генов, кодирующих рецепторы липопротеинов низкой плотности. В случаях наличия одного мутантного гена возникает гетерозиготная форма, а при мутации двух генов – гомозиготная. В обоих случаях страдают рецепторы к ЛПНП на поверхности гепатоцитов, которые играют важную роль в метаболизме холестерина, учитывая, что именно ЛПНП являются одними из его переносчиков.

Генетические факторы определяют пределы атеросклеротического процесса. К настоящему времени идентифицировано около десяти апо-липопротеинов и установлена хромосомная локализация кодирующих их генов. Апопротеин А-I (АроА-I) определяет характерные свойства ЛПВП, кодируется локусом в Hq23. Аполипопротеин А-I – кофактор для фермента лецитин/холестерин ацил-трансферазы, который является ответственным за формирование большинства эфиров холестерина в плазме и промотором потока холестерина из клетки. Печень и тонкая кишка – основные участки синтеза апопротеина А-I. Постранскрипционные изменения АроА-I приводят к формированию изоформ белка в плазме крови [11]. Описаны состояния с дефицитом ЛПВП, индуцированным генетическим дефектами синтеза АроАI и А-I [21]. Семейные и близнецовые эпидемиологические исследования позволяют предполагать, что около 50% расстройств в обмене ЛПВП имеют генетическую природу [18].

Найдены мутации генов, связанные с атерогенными нарушениями, установлен генетический контроль белков сосудистой стенки и белков системы коагуляции – фибриногена, тромбина, тромбопластина и других, а также ферментативных, рецепторных компонентов. Установлено участие большого числа генов в развитии атеросклеротического процесса, что свидетельствует о его полиэтиологичности. Полиморфные генетические системы служат «генетическим фоном», который повышает вероятность и делает возможным прогнозирование поражения атеросклерозом определенных лиц. С помощью генетических маркеров можно осуществлять оценку повышенного риска заболевания для конкретного человека на ранних стадиях. Однако до сих пор диагностические и прогностические технологии генетического контроля и верификации ранних форм атеросклероза довольно сложны и остаются недоступными для клинициста.

Следовательно, гастроэнтерологическая составляющая липидного метаболизма тесно связана с состоянием рецепторного аппарата гепатоцита. Естественно, если вести речь о перспективах дальнейших исследований механизмов развития атеросклероза, то, несомненно, выяснение генетической и приобретенной роли нарушений функции рецепторного аппарата гепатоцита является одним из важнейших не только с позиций раскрытия патогенетической сущности этого процесса, но и с позиций поисков новых подходов к его коррекции. Сегодня достаточно точно известны рецептор–опосредованные пути транспорта липопротеинов, а следовательно холестерина, в клетки, выведение их из кровотока и из печеночной клетки.

Для выяснения механизмов изменений сосудистой стенки при развитии атеросклероза, формирования атеросклеротической бляшки важны данные, не только о взаимодействии между эндотелием, интимой и нарушенным липидным метаболизмом, но и о механизмах

повышения активности рецепторов ростового фактора. Известно, что ростовой фактор активно влияет на состояние клеток сосудистой стенки. С учетом роли клеточных изменений в развитии атеросклероза это не может не отразиться на активности атерогенеза.

Итак, на современном этапе развития учения атерогенеза патофизиологические парадигмы, характеризующие гастроэнтерологическую составляющую липидного метаболизма, использованные для обоснования и доказательности ее роли и значимости в патогенезе атеросклероза, позволяют лишь концептуально, в виде теоретической модели определить генетические, рецепторные, клеточные (гепатоцитарные и эндотелиальные) нарушения липидного метаболизма и причастность инфекционного фактора (в том числе и Helicobacter pylori) к возникновению и формированию сосудистого атероматоза. Приведенная информация отражает в определенной степени вектор направленности гастроэнтерологической и инфекционной составляющих в патогенезе атеросклероза, что является в определенной мере стимулом привлечения внимания исследователей к проблеме, патофизиологическая сущность которой остается на стадии «блуждания исследователя» в трехмерном пространстве атерогенеза.

Аналитическая оценка литературных данных и результатов собственных исследований позволяет заключить: ассоциированные (эндогенные и экзогенные) этиологические факторы формируют единую патологическую систему, структурно-функциональные механизмы которой располагаются в общем пространстве, а «стрела времени», направленная от возникающего к разрушающему, определяет динамику и степень выраженности специфического патогенетического процесса атеросклероза во взаимодействии с инфекционным воспалением.

Литература

1. Ардаматский, Н.А. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе и других заболеваниях / Н.А. Ардаматский, Ю.В. Абакумова, Е.Н. Корсунова // Международный медицинский журнал.-2000.-№ 2.–С. 105-113.
2. Белобородова, Н.В. Современные представления о роли инфекции в генезе атеросклероза / Н.В. Белобородова, Д.Х. Галина, Н.С. Бусленко // Терапевтический архив.-2006.-№10.-С. 85-89.
3. Коган, А.Х. Фагоцитозависимые кислородные свободно-радикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней /А.Х. Коган // Вестник Российской АМН.-1999.-№ 2.-С. 3-10.
4. Лопухин, Ю.М. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты) / Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков, Ю.А. Владимиров [и др.] – М.:Медицина, 1983.- С. 259 -269.
5. Мараховский, Ю.Х. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компарменты обмена холестерина и их клинико-патофизиологическое значение / Ю.Х. Мараховский, К.Ю. Мараховский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2006.-№ 6.- С. 41-56.
6. Тертов, В.В. Холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы – компоненты сыворотки крови у больных ишемической болезнью / В.В. Тертов, В.Г. Качарова, Х.С. Садаян // Кардиология.-1988.- №8.-С. 35-38.
7. Титов, В.Н. Биохимические факторы риска коронарного атеросклероза / В.Н. Титов // Кардиология.-1991.-№7.-С. 141-144.
8. Хаитов, Р.М. Современные подходы к оценке основных этапов фагоцитарного процесса / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология.-1995.-№3.-С. 1-13.
9. Berliner, J.A. Atherosclerosis: basic mechanism oxidation, inflammation, and genetic / J.A. Berliner, M. Navab, A.M. Fogelman, J.S. Frank [et.al.] // Circulation.-1995.-Vol. 91.-P. 2488-2496.
10. Christopher, K.G. Going nuclear in metabolic and cardiovascular disease / K.G. Christopher // J.Clin.Invest.-2006.-Vol. 116. – P. 556-560.
11. Dayhoff, M.O. Atlas of protein sequence and structure / M.O. Dayhoff // Washington D.C.: National biomedical research foundation (pub.) 5 (suppl.2). – 1976.
12. De Vries, J.H.M. Fatty acid and sterol content of food composites of middle – aged men in seven countries // J.H.M.De Vries, A. Jansen, D. Kromhour [et.al.] // J. Food Cotp. Anal. – 1997.- Vol.10.- P. 115-141.
13. Demer, L.L. Role of inflammation in atherosclerotic calcification, mttaplasia and osteoporosis / L.L. Demer, I.V. Tintut, M. Abedin // 19-th Int. Symp.Atheroscler. Int.Congr.-2004.-1262.–P.570-573.
14. George, J. Enhanced fatty steak formation in C57BL/6J mice dy immunization with heat shoock protein – 65. /J.George, Y.Shoenfeld, A.Afek, B.Gilburd [et.al.] //Arterioscler. Tromb.Vase.Biol.. -1999. -Vol. 19.-P. 505-510.
15. Hayhurst, G.P. Hepatocyte nuclear factor 4a (nuclear receptor 2AI) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis/ G.P., Hayhurst, Ying–Hue Lee, G. Lambert [et.al.] // MCB. – 2001. – Vol. 21.№4. P. 1393-1403.
16. Honda, H.M. Induction ofmonocyte hinging to endothelial cells by MM-LDL. Role oflipoxygenase metabolites / H.M. Honda, N. Lietinger, M. Frankel, J.I. Goldhader [et.al.] // Arterioscler. Thromb. Vase.Biol.-1999.-Vol.19. -P.680-686.
17. Hunt, S.C. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis / S.C. Hunt, G. Lambert, M.J. Amar, G. Guo [et.al.] // J.Biol.Chem.-2003. – Vol. 278. – P. 2563-2570.
18. Hay den, M.R. Isolated low high density lipoprotein – choiesterol (HDL – C): implications of global uisk reduction. Case report and systematic scientific review / M.R. Hay den, S.C. Tyagi // Cardiovasc. Diabetol.- 2005. – Vol. 4.- P. 1.
19. Morton, G.M. Intrakes and major dietary sources jf cholesterol and phytosterols in the British diet / G.M. Morton, S.M. Ltt, D.H. Buss [et.al.] // J.Hum. Nutr. Diet. -1995. – Vol. 8.-P. 429-440.
20. Ridker, P.M. Inflammation, pravastatin and risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level / P.M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfefer, F.M. Sacks [et.al.] // Circulation. -1998.-Vol. 98.-P. 839-844.
21. Schmitz, G. Tangier disease: defective recombination of a specific Tangier apolipoprotein A-I isoform (pro – apo A-I) with high density lipoproteins / G. Schmitz, G. Assmann, S.C. Jr.Rail [et.al.] // Proc.Natl.Acad. Sci. USA. – 1983.-Vol.8 0.- P. 6081-6085.
22. Sonoda, J. Pregnane X receptor prevents hepatorenal toxicity from cholesterol metabolites / J. Sonoda, Ling Wa Chong., M. Dowries [et.al.] // 7Proc. Natl.Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, № 6. - P. 2198 – 2203.

РОЛЬ И ЗНАЧИМОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.М. ЯКОВЛЕВ, Г.Я. ХАЙТ, А.Я. СОХАЧ

В работе рассмотрена гастроэнтерологическая составляющая липидного метаболизма, ее роль в патогенезе атеросклероза, что позволяет концептуально, в виде теоретической модели определить генетические, рецепторные, клеточные (гепатоцитарные и эндотелиальные) нарушения липидного метаболизма, причастность инфекционного фактора (в том числе Helicobacter pylori) к возникновению и формированию сосудистого атероматоза. Информация отражает вектор направленности гастроэнтерологической и инфекционной составляющих в патогенезе атеросклероза, что является стимулом привлечения внимания исследователей к этой проблеме.

Аналитическая оценка литературных данных и результатов собственных исследований позволяют заключить: ассоциированные (эндогенные и экзогенные) этиологические факторы формируют единую патологическую систему, определяют динамику и степень выраженности специфического патогенетического процесса атеросклероза во взаимодействии с инфекционным воспалением.

Ключевые слова: атеросклероз, патогенез, гастроэнтерологические и инфекционные составляющие

THE ROLE AND IMPORTANCE OF THE CHRONIC INFECTION AND GASTROINTESTINAL COMPONENT OF THE LIPID METABOLISM IN ATHEROSCLEROSIS PATHOGENESIS

JAKOVLEV V.M., KHAIT G.J., SOHACH A.J.

The gastrointestinal component of lipid metabolism and its role in pathogenesis of atherosclerosis allowing conceptually, in the form of theoretical model, to determine genetic, receptor and cellular (hepatocyte and endothelial) lipid metabolism alterations and the infectious factor (including Helicobacter pylori) involved into the atheromatosis occurrence and formation are considered. The information presented reflects the orientation vector of gastrointestinal and infectious components in atherosclerosis pathogenesis, attracting researchers' attention to this problem.

The analysis of medical literature publications and authors' own results allow to conclude: associated (endogenous and exogenous) etiologic factors form unified pathological system, define dynamics and degree of manifestation of atherosclerosis process in interaction with an infectious inflammation.

Key words: atherosclerosis, pathogenesis, gastroenterologic and infectious components

© О.И. Боева, Е.В. Щеглова, 2007
УДК 616.132-008.64:616-037 (045)

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

О.И. Боева, Е.В. Щеглова
Ставропольская государственная медицинская академия

К настоящему моменту достигнут значительный прогресс в понимании этиологии и патогенеза ИБС, установлены некоторые клинические и анамнестические предикторы неблагоприятного течения заболевания. Однако, несмотря на усилия врачей, в течение 30 дней после эпизода обострения ИБС умирает 6–7% больных, а 12-месячный рубеж не переживают 12–14 человек из 100 [3, 6]. В связи с развитием и внедрением в клиническую практику методов генетического типирования большое внимание уделяется поиску генетических предикторов неблагоприятного течения ИБС. Описаны и активно изучаются гены-кандидаты эндотелиальной дисфункции, определенные аллельные варианты которых могут быть связаны с повышенным риском обострения коронарной болезни сердца. Среди них гены эндотелина-1 (EDN1), эндотелиальной синтетазы оксида азота 3-го типа (NOS3) и ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) – субстанций, отражающих функциональное состояние сосудистого эндотелия [1, 4, 11, 12].

Однако результаты клинических исследований, изучающих связь полиморфных маркеров упомянутых генов-кандидатов с развитием ИБС, достаточно противоречивы, и выявление больных с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений остается нерешенной задачей [10]. Кроме того, большинство исследований построены по принципу "случай-контроль", при этом не учитываются различия сравниваемых групп по структуре факторов риска и пациенты, умершие от данного заболевания. Исследований, носящих проспективный характер, которые позволили бы установить прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и активных продуктов этих генов у больных ИБС, относительно немного [5, 7, 10].

Целью исследования явилось выявление дополнительных предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома.

Материал и методы. В ходе проспективного исследования у больных ИБС проводили сравнительную оценку влияния ряда клинико-анамнестических факторов кардиоваскулярного риска, полиморфизма генов эндотелина-1 (EDNI), эндотелиальной синтетазы оксида азота (NOS3) и ангиотензинконвертирующего фермента (ACE), а также содержания эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов (сердечной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии) в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома (ОКС).

Под наблюдением находились 64 мужчины и 26 женщин в возрасте от 33 до 70 лет (средний возраст 56,1±9,2 лет), госпитализированные по поводу острого коронарного синдрома. Отбор больных проводился методом сплошной выборки с исключением пациентов, страдающих тяжёлой сопутствующей патологией в стадии декомпенсации (злокачественные новообразования, ХПН, обструктивные болезни лёгких и др.) и застойной сердечной недостаточностью (3-4 функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов). Включение больных в исследование осуществлялось после клинико-биохимической стабилизации состояния. Лечебная тактика в период участия в исследовании была идентичной у всех пациентов, соответствовала общепринятому стандарту и основывалась на результатах планового кардиологического обследования.

Через год от момента включения в исследование осуществлялся контакт с пациентами или их семьями для установления конечных точек (КТ) – нефатального инфаркта миокарда, эпизода нестабильной стенокардии или сердечной смерти. Дата сердечной смерти устанавливалась на основании данных истории болезни пациента или амбулаторной карты.

Обследованные были жителями Ставропольского края и не состояли в родстве. Группы больных характеризовались сходным социально-экономическим и этническим составом. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Выделение геномной ДНК из лимфоцитов крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Генотип определяли с помощью полимеразной цепной реакции [2]. Концентрацию оксида азота (ОА) в сыворотке крови определяли колориметрическим методом с использованием тест-набора Total NO/Nitrite/Nitrate («R&D Systems», USA). Для подсчёта содержания нитрата вычисляли разность концентраций общего и эндогенного нитритов. Концентрацию активного эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови устанавливали иммуноферментным методом с помощью тест-набора «Biomedica ENDOTELIN (1-21)» («Biomedica Gruppe», Австрия).

Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики и факторы кардиоваскулярного риска у больных ИБС с различными клиническими исходами через 12 месяцев после перенесённого ОКС

Клинико-анамнестические показатели	Не достигшие КТ (n=40)	Достигшие КТ (n=45)	Уровень значимости p
Пол: мужчины, n (%)	35 (78)	29 (73)	0,75
женщины, n (%)	10 (22)	11 (27)	
Возраст, лет	55,5±4,3	56,8±9,7	0,49
Диагноз: ОИМ, n (%)	21 (53)	25 (56)	0,52
нестабильная стенокардия, n (%)	19 (47)	20 (44)	
Возраст начала ИБС, лет	50,1±8,4	51,0±8,5	0,62
Вариант дебюта ИБС:			
ОИМ, n (%)	15 (33)	22 (55)	0,07
стенокардия, n (%)	30 (67)	18 (45)	
гипертоническая болезнь, n (%)	25 (63)	38 (84)	0,04
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	176,7±33,6	176,2±36,9	0,47
Максимальное диастолическое АД, мм рт. ст.	100,4±15,4	103,2±20,3	0,62
Сахарный диабет, тип 2, n (%)	6 (13)	9 (23)	0,4
Табакокурение, n (%)	20 (44)	14 (35)	0,5
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	24 (530	23 (58)	0,86
ИМТ, кг/м^2	27,5±4,3	28,1±3,8	0,46
Избыточная масса тела, n (%)	32(71)	32 (80)	0,48
ОХС, ммоль/л	5,32±1,4	5,1±1,3	0,54
Гиперхолестеринемия, n (%)	17 (37)	25 (63)	0,32
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,07	3,4±1,09	0,53
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01±0,27	1,07±0,23	0,29
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,8	1,36±0,69	0,25

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в не связанных группах вычисляли отношение шансов (odds ratio – OR) с определением доверительного интервала (ДИ). Выживаемость оценивали по методу Каплана-Мейера. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Hardy-Weinberg.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения конечных точек достигли 45 человек, в том числе умерло 6 больных. В 5 случаях причиной смерти оказалась острая коронарная недостаточность, один пациент погиб в результате прогрессирования застойной

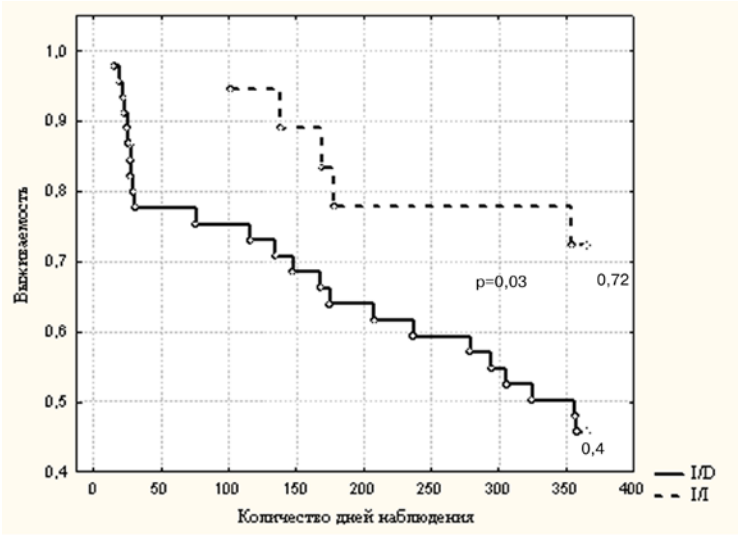

Рис. 1. Кривые выживаемости больных ИБС с I/I и I/D вариантами гена ACE в течение года наблюдения.

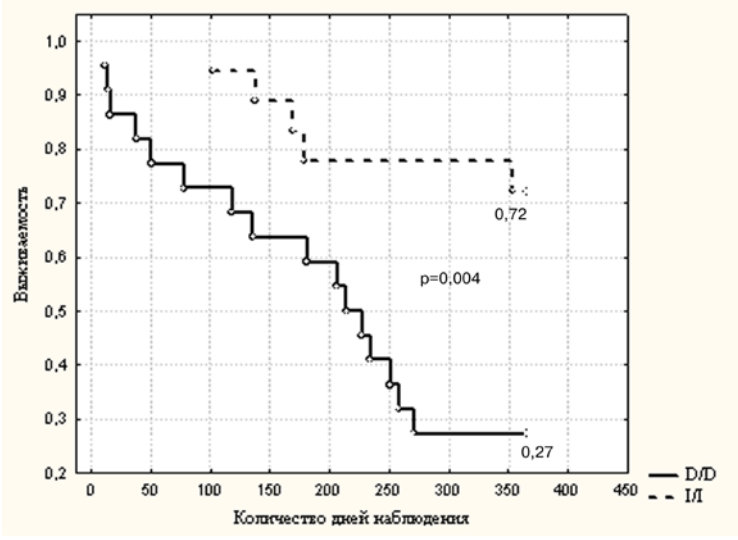

Рис. 2. Кривые выживаемости больных ИБС с I/I и D/D вариантами гена ACE в течение года наблюдения.

сердечной недостаточности, 7 больных перенесли нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 32 пациентов отмечалось прогрессирование стенокардии, 3 больных перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. Однократное обострение ИБС в течение периода наблюдения отмечалось у 44% больных с неблагоприятным исходом. Конечные точки дважды были достигнуты в 42% случаях, а у 6 пациентов ОКС был зафиксирован трижды. Группа больных с благоприятным исходом не отличалась по полу, возрасту, варианту ОКС, наличию отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям семейного анамнеза от лиц, достигших конечных точек.

Характеристика пациентов с различными клиническими исходами через 12 месяцев после перенесённого ОКС представлена в таблице 1.

Анализ факторов кардиоваскулярного риска позволил обнаружить увеличение частоты неблагоприятных исходов в случаях ассоциации ИБС с артериальной гипертензией: гипертонической болезнью страдали 84% больных, достигших конечных точек, и лишь 64% пациентов с благоприятным прогнозом (p=0,04).

При оценке данных эхокардиографического исследования установлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом показатель фракции выброса левого желудочка ниже по сравнению с больными, не достигшими конечных точек (43,7±8,2 против 52,2±9,2, p<0,04).

Анализ взаимосвязи количества эпизодов дестабилизации за год с клиническим вариантом обострения ИБС на этапе включения пациентов в исследование и факторов кардиоваскулярного риска показал, что средняя частота достижения конечных точек достоверно выше у пациентов с артериальной гипертензией (p=0,007), отягощённым семейным анамнезом (p=0,04) и наличием более 4 факторов сердечно-сосудистого риска (p=0,04). Наличие прямой умеренной достоверной связи между количеством факторов кардиоваскулярного риска и частотой эпизодов дестабилизации ИБС в течение 12 месяцев (r=0,5, p=0,001) удалось подтвердить и при выполнении корреляционного анализа.

Вероятность стабильного течения ИБС (отсутствие смерти от сердечно-сосудистой патологии, нефатального ОИМ, эпизодов нестабильной стенокардии) в течение 12 месяцев после перенесённого ОКС, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, была достоверно ниже в случае ассоциации коронарной патологии с артериальной гипертензией (p=0,02). Взаимосвязи других факторов риска с годичной выживаемостью выявлено не было.

Таким образом, установлено, что отягощённый семейный анамнез, артериальная гипертензия, а также сочетание 4 и более факторов кардиоваскулярного риска являются предикторами неблагоприятного течения ИБС с частыми периодами дестабилизации в течение 1 года после перенесённого острого коронарного синдрома.

Был проведен анализ течения ИБС в зависимости от генотипа полиморфных маркёров генов ACE, NOS3 и EDN-1.

За 12 месяцев динамического наблюдения у 16 (73%) пациентов с генотипом D/D, 24 (53%) – с генотипом I/D и 5 (28%) носителей варианта I/I гена ACE имело место неблагоприятное течение ИБС. Вероятность развития неблагоприятного исхода у лиц гомозиготных по аллелю I была почти в 3 раза ниже по сравнению с гетерозиготными пациентами (OR=0,34, ДИ 0,1;1,1) и в 7 раз ниже по сравнению с носителями D/D генотипа (OR=0,14, ДИ 0,04;0,58), причем в последнем случае различия носили характер статистической закономерности (p=0,012). Кроме того, больные с вариантом D/D гена ACE имели более чем в 2 раза больший шанс обострения ИБС в течение года, чем в случае I/D генотипа (OR=2,33, ДИ 0,77;7,05). Средняя частота эпизодов нестабильности у больных гомозиготных по аллелю I оказалась меньше, чем у гетерозигот (0,5 против 0,97, p=0,04 по критерию Манна-Уитни) и у носителей D/D генотипа (0,5 против 1,04, p=0,03 по критерию Манна-Уитни).

Выживаемость в группе с I/I генотипом составила 0,72 и достоверно превышала аналогичные показатели в группах с I/D (0,72 против 0,4, p=0,03) и D/D (0,72 против 0,27, p=0,004) генотипами (рис. 1, 2).

В зависимости от присутствия аллеля Asp полиморфного маркёра гена NOS3 пациенты были разделены на две группы. Число больных, достигших КТ за 12

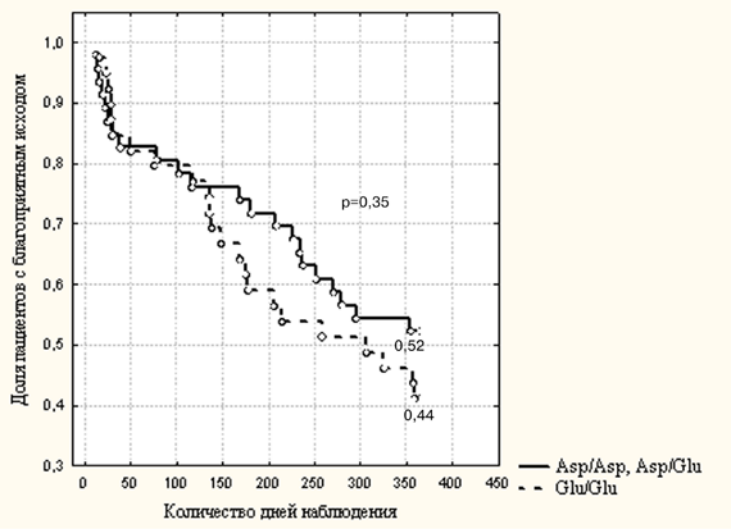

Рис. 3. Кривые выживаемости больных ИБС в зависимости от носительства аллеля Asp гена NOS3.

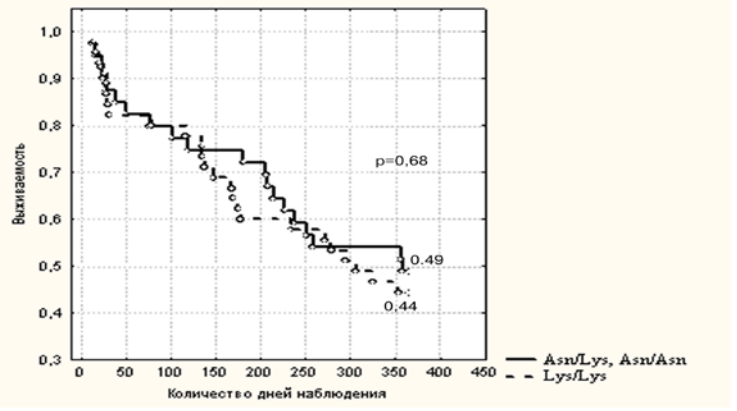

Рис. 4. Кривые выживаемости больных ИБС в зависимости от носительства аллеля Asn гена EDN1.

месяцев наблюдения, среди носителей аллеля Asp гена NOS3 составило 22 (47%), а среди гомозигот по аллелю Glu – 23 (60%). У последних и вероятность наступления неблагоприятного исхода оказалась более высокой (OR=0,57, ДИ 0,24;1,37). Однако доверительный интервал отношения шансов включал в себя единицу, следовательно, различия не были статистически значимыми (p=0,29). Количество неблагоприятных исходов, приходящихся на одного человека, не различалось у носителей и не носителей аллеля Asp, составив 0,8 и 1,0 соответственно (p=0,3 по критерию Манна-Уитни).

Как видно на рисунке 3, вероятность благоприятного прогноза также не имела связи с вариантом генотипа NOS3 (0,44 против 0,52, p=0,35).

В зависимости от присутствия аллеля Asn полиморфного маркёра Lys198Asn гена EDN-1 пациенты были разделены на две группы. В течение периода наблюдения неблагоприятных исходов достигла половина обладателей аллеля Asn и 56% гомозигот Lys/Lys (OR=0,76, ДИ 0,34;1,78). Одновременно с 90% вероятностью установлено, что носители аллеля Asn имеют большее среднее количество эпизодов дестабилизации за год, чем гомозиготы Lys/Lys (1,06 против 0,7, p=0,12).

Вероятность отсутствия обострений ИБС в течение года после ОКС для носителей аллеля Asn составила 0,49, во второй группе – 0,44 (p=0,68) (рис. 4).

Отсутствие достоверной связи изученных полиморфных маркеров генов NOS3 и EDN1 с клиническими событиями, установленное нами, не исключает роли полиморфизма этих генов в развитии и прогрессировании ИБС. Это предположение подтверждается данными предыдущих исследований и требует дальнейшего изучения [5, 7, 8, 9].

Ассоциации между содержанием ЭТ-1 и 12-месячным прогнозом течения ИБС выявлено не было. При корреляционном анализе связи между концентрацией ЭТ-1 и средним количеством КТ, приходящихся на больного, а также временем до наступления первой конечной точки, также не обнаружено.

У больных, имевших на протяжении года после ОКС неблагоприятный исход, уровень ОА был достоверно ниже, чем при стабильном течении заболевания (53,1±19,5 против 63,03±19,2, p=0,04). Повышение концентрации ОА у больных с благоприятным дальнейшим течением ИБС может носить компенсаторный характер и свидетельствовать об относительной сохранности эндотелиальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. И наоборот, отсутствие повышения уровня нитрата после коронарной катастрофы позволяет заподозрить истощение вазорегуляторных функций эндотелия, способствующее дальнейшему прогрессированию заболевания.

Таким образом, установлено, что неблагоприятное течение ИБС в течение 12 месяцев после ОКС ассоциировано с наличием у пациента в анамнезе артериальной гипертензии, со снижением фракции выброса левого желудочка, снижением при ОКС плазменного уровня оксида азота и D/D вариантом гена ACE.

При помощи многомерного нелинейного регрессионного анализа нами была построена экспоненциальная математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность наступления неблагоприятного исхода на основании представленных признаков. Структура модели включает коэффициенты регрессии, оценку их значимости, коэффициент детерминации, уравнение прогноза, уровень значимости модели и стандартную ошибку прогноза.

Константа уравнения прогноза – b0 равна 7,218. Вероятность (P) наступления неблагоприятного исхода для конкретного пациента может быть рассчитана по следующей формуле: P=1/(1+e-z), где e – математическая константа, приблизительно равная 2,72, а z=7,218+2,413xАГ*-0,123xФВ,%-0,066xNO,ммоль/л+3,13xACE**

* - при наличии АГ в формулу подставляется 1, при отсутствии – 0.

** - при D/D варианте гена ACE в формулу подставляется 1, при I/I и I/D вариантах – 0.

Уровень статистической значимости для модели в целом составил < 0,01.

Индивидуальный подход в оценке комплекса генетических и клинико-анамнестических факторов риска в настоящее время является лучшим способом прогнозирования течения ИБС. Результаты исследования позволяют уточнить и расширить современные представления о патогенезе ИБС, оценить долгосрочный прогноз при этом заболевании и разработать дополнительные критерии для выявления больных, нуждающихся в более активном терапевтическом вмешательстве (или лечебной тактике) как на раннем этапе в период обострения коронарной патологии, так и после клинической стабилизации.

Литература

1. Гомазков, О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50-58.
2. Минушкина, Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтетазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии / Л.О. Минушкина, И.Р. Петрова, Т.А. Романова [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 41-44.
3. Оганов, Р.Г. «Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы» / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2000. - № 6. – С. 7-11.
4. Alvarez, R. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease / R. Alvarez, P. Gonzalez, A. Batalla [et al.] // Nitric Oxide. – 2001. – Vol. 5, № 4. – P. 343-348.
5. Buhler, K. Risk of coronary artery disease as influenced by variants of the human endothelin and endothelin-converting enzyme genes / K. Buhler, M. Ufer, A. Muller-Marbach [et al.] // Pharmacogenet. Genomics. – 2007. – Vol. 17, № 10. – P. 77-83.
6. Bertrand, M.E. Task Force on the Management of Acute Coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients without persistent ST-segment elevation / M.E. Bertrand, M.L. Simoons, K.A. Fox [et al.] // Eur Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1809-1840.
7. Casas, J.P. Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Ischemic Heart Disease: Meta-Analysis of 26 Studies Involving 23028 Subjects / J.P. Casas, L.E. Bautista, S.E. Humphries [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1359-1365.
8. Colomboa, M.J. ET-1 Lys198Asn and ETA Receptor H323H Polymorphisms in Heart Failure: A Case-Control Study / M.J. Colomboa, E. Ciofinia, U. Paradossia [et al.] // Cardiology. – 2006. – Vol. 105. – P. 246-252.
9. Kerkeni, M. Hyperhomocysteinemia, endothelial nitric oxide synthase polymorphism and risk of coronary artery disease / M. Kerkeni, F. Addad, M. Chauffert [et al.] // Clinical Chemistry. – 2006. – Vol. 52. – P. 53-58.
10. Naber, C.K. Genetics of human coronary vasomotion / C.K. Naber, W. Siffert, R. Erbe, G. Heusch // Arch Mal Coeur. – 2004. – Vol. 97. – P. 255-260.
11. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P.M. Vanhoutte // Eur Heart J. – 1997. – Vol. 18, Suppl 11. – P. 19-29.
12. Yoon, Y. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease / Y. Yoon, J. Song, S.H. Hong, J.Q. Kim // Clin Chem. – 2000. – Vol. 46, № 10. – P. 1626-1630.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

О.И. БОЕВА, Е.В. ЩЕГЛОВА

В ходе проспективного исследования у 86 больных ИБС проведена сравнительная оценка влияния ряда клинико-анамнестических факторов кардиоваскулярного риска, полиморфизма генов эндотелина-1, эндотелиальной синтетазы оксида азота и ангиотензинконвертирующего фермента, а также содержания эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов (сердечной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии) в течение 12 месяцев после эпизода обострения ИБС. Установлено, что неблагоприятное течение ИБС в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома ассоциировано с наличием у пациента в анамнезе артериальной гипертензии, со снижением фракции выброса левого желудочка и плазменного уровня оксида азота при остром коронарном синдроме, с D/D вариантом гена ангиотензин-конвертирующего фермента. Построена экспоненциальная математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность наступления неблагоприятного исхода на основании описанных признаков.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, годовой прогноз, полиморфизм генов, оксид азота, эндотелин-1

PROGNOSING OF ADVERSE CLINICAL EVOLUTION AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

BOYEVA O.I., SHCHEGLOVA E.V.

Prognostic value of clinical and anamnestic cardiovascular risk factors, polymorphism of endotheline-1, endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme genes, plasma concentrations of endotheline-1 and nitric oxide was accessed in 86 patients during 12 month after acute coronary syndrome (ACS). Risk of adverse cardiovascular events was associated with arterial hypertension, reduced left ventricular ejection fraction, decreased plasma level of nitric oxide and D/D genotype of angiotensin-1 converting enzyme. The above complex of features in ACS patients was used for creating of identification model for high adverse clinical evolution risk during one year after ACS.

Key words: acute coronary syndrome, a year prognosis, gene polymorphism, nitric oxide, endotheline-1

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616-071: 616-007.17: 611.018.2: 611.1: 611.018.4=>611.018.6

КОРРЕЛЯЦИЯ ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.А. Воротников, Г.А. Санеева, А.В. Ягода
Ставропольская государственная медицинская академия

Актуальность исследования проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) неоспорима в связи с широкой ее распространенностью, разнообразием проявлений, прогрессированием несвоевременно диагностированных форм, неуклонным ростом количества ассоциированных патологических состояний [1, 4, 5, 10].

Из многочисленных диспластикозависимых изменений органов и систем локомоторные проявления дисплазии присутствуют во всех «фенотипических портретах» больных с НДСТ [6], позволяя зачастую распознать патологию, что называется, при взгляде на больного [2].

Однако рассмотрение проявлений дисплазии органов опоры и движения исключительно в качестве внешних маркеров соединительнотканной недостаточности не вполне корректно. Полиморфизм и разнообразие, тяжелое течение и прогноз целого ряда диспластических заболеваний скелета, приводящих к длительной потере трудоспособности и стойкой инвалидности, диктуют необходимость углубленного исследования костно-мышечной системы при НДСТ с использованием специальных ортопедических и инструментальных методов.

Рядом исследователей отмечена высокая частота сочетания малых аномалий сердца (МАС) с ортопедической патологией [8, 12, 13, 14]. В связи с этим установление и детализация указанной корреляции имеют важное значение в комплексной диагностике НДСТ.

Целью работы явился поиск клинико-функциональных параллелей при малых аномалиях сердца и дисплазиях опорно-двигательного аппарата и определение роли этой корреляции в диагностике НДСТ.

Материал и методы. Исследуемая группа состояла из 124 мужчин с малыми аномалиями сердца, проходивших обследование в краевом клиническом кардиологическом диспансере, травматолого-ортопедическом и консультативно-поликлиническом отделениях краевой клинической больницы г. Ставрополя в период с 2003 по 2005 гг. Возраст больных варьировал в пределах 18-32 лет (средний возраст 20,3±0,7 лет).

Контрольную группу сформировали из 22 здоровых мужчин в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст 22,7±0,5 лет) без внешних и эхографических признаков дисплазии соединительной ткани и иной врожденной или приобретенной ортопедической патологии.

Для установления недифференцированной дисплазии соединительной ткани использовали сочетание внешних диспластических проявлений и эхокардиографических критериев МАС [3, 11]. Ортопедический статус оценивали по развернутой стандартной схеме для травматолого-ортопедического профиля [9]. Проводили антропометрические измерения, расчет росто-весовых показателей.

У всех пациентов с диспластикозависимыми изменениями сердца и опорно-двигательного аппарата выявлено диагностически значимое количество внешних дисморфогенетических признаков, что позволило установить диагноз НДСТ. Наиболее часто (у 50% больных с указанной патологией) выявлялось от 6 до 8 морфодисплазий. В фенотипе обследуемых достоверно чаще регистрировались «ямка» на подбородке, высокое небо, III тип мочки уха, гипоплазия мочки, сосковый гипертелоризм, асимметрия надплечий, лопаток и треугольников талии, крыловидность лопаток, изменение выраженности физиологических изгибов позвоночника, гиперэкстензия дистальных фаланг I-х пальцев, “сандалевидная” щель стопы. У подавляющего большинства больных выявлены признаки черепно-лицевого дисморфизма. Астенический тип конституции, рассматриваемый рядом авторов как маркер «слабости» соединительной ткани [7], преобладал у пациентов исследуемой группы (63,7%).

Антропометрические параметры у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани оценивались в зависимости от формы выявленной костно-мышечной патологии (табл. 1).

Таблица 1

Антропометрические показатели лиц с диспластикозависимыми изменениями опорно-двигательного аппарата ($\bar{X}\pm s_{\bar{x}}$)

Антропометрические показатели	Нозологические единицы						Контрольная группа
	Сколиоз	Плоскостопие	Деформации грудной клетки	Дегенеративно-дистрофические болезни позвоночника	Болезнь Шойермана-Мау	Дисплазия тазобедренных суставов	
Рост, см	177,2±1,2	175,4±0,7	176,8±0,92	176,2±1,3	174,8± 0,89	173,7±0,5	178,2±1,3
Масса тела, кг	63,0± 1,3*	67,1± 1,02	62,3± 1,4*	65,7± 0,86	62,5± 1,1*	65,2± 1,7	71,9± 1,2
Индекс Кетле, кг/м^2	19,2± 0,3*/**	21,9± 0,24	19,5± 0,32*	21,1± 0,4	19,8± 0,25*	21,6± 0,3	23,1± 0,5
Индекс Варги	1,74± 0,02*	1,75± 0,02*	1,72± 0,02*	1,76± 0,02*	1,78± 0,05*	1,73± 0,06*	2,04± 0,02
Площадь поверхности тела, м^2	1,87± 0,01*	1,97± 0,02	1,85± 0,01**	1,91± 0,01	1,86± 0,12*	1,88± 0,02	2,0± 0,03
Окружность запястья/ длина II пальца	2,03± 0,01	2,33± 0,27	2,01± 0,02	2,38± 0,05	2,12± 0,03	2,32± 0,24	2,4± 0,04
Размах рук/ рост	1,04±0,003*	1,03± 0,002*	1,05± 0,01*	1,02± 0,04*	1,04± 0,002*	1,03± 0,03*	1,01± 0,01

**- p< 0,05 в сравнении со здоровыми;*

*** - p< 0,05 в сравниваемых группах больных.*

Анализ антропометрических параметров показал, что у больных с НДСТ при всех рассматриваемых заболеваниях опорно-двигательного аппарата индекс Варги достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы. Кроме того, пациенты со сколиозом, деформациями грудной клетки и болезнью Шойермана-Мау имели достоверно меньшие по сравнению с контрольной группой вес, индекс Кетле и площадь поверхности тела. Обследуемые со всеми изложенными ортопедическими болезнями отличались от здоровых людей достоверно большим индексом размах рук/рост.

Диагностированная костно-мышечная патология верифицирована инструментально. Обследуемым выполнены рентгенограммы позвоночника в положении стоя в прямой и боковой проекциях, а также стоп с нагрузкой в боковой проекции. Прямая рентгенография тазобедренных суставов произведена 84 пациентам, рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональными пробами – 30. По специальным показаниям 10 больным выполнена рентгенография грудной клетки обзорная и со специальными укладками, 4 – компьютерная томография грудной клетки, 8 – магнитно-резонансная томография позвоночника.

Полученные результаты статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Biostat». Для выявления межгрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия Ньюмена-Кейлса (при сравнении изменений между несколькими группами). Для установления достоверных различий качественных признаков применяли χ^2, точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. Эхокардиографически верифицированы следующие варианты МАС и их сочетаний (табл. 2).

Наиболее распространенной эхокардиографической комбинацией явилось сочетание ПМК и АРХ левого желудочка. Изолированно ПМК и АРХ регистрировали соответственно в 23,5% и 10,5% случаев. Пролапс трикуспидального клапана, аневризма межпредсердной перегородки в исследуемой группе выявлены лишь в 4% наблюдений и сопутствовали ПМК и АРХ. Сердечные микроаномалии в 70% случаев сопровождались нарушениями сердечного ритма и проводимости. Диапазон аритмий отличался разнообразием, причем у большинства пациентов имелось несколько видов нарушений ритма сердца. Доминировала при этом наджелудочковая экстрасистолия, выявленная у 24,2% больных. Блокада правой ножки пучка Гиса отмечена в 16,1% случаев, остальные виды аритмий встречались в единичных наблюдениях.

Детальное изучение клинически и рентгенологически верифицированных нозологических форм патологии костно-мышечной системы у больных с МАС показало следующее (табл. 3).

В патологии стоп доминировали пациенты с продольным плоскостопием II степени (50%), плоскостопие I, III и IV степеней встречалось в 28,1%, 14% и 2,8% случаев соответственно. Поперечное плоскостопие зарегистрировано лишь в 2,8% наблюдений, в одном случае плоскостопие носило смешанный характер. Более трети обследованных имели осложнения в виде артроза таранно-ладьевидных суставов, как правило, в начальных стадиях патологического процесса. При этом артроз I степени отмечен в 25,4%, II степени - в

Таблица 2

Количественное соотношение выявленных эхографических маркеров НДСТ

Эхокардиографический признак	Больные с НДСТ	
	абсолютное число	%
ПМК	29	23,5
АРХ	13	10,5
ПМК + АРХ	77	62
ПМК + АРХ + АМПП	3	2,4
ПМК + АРХ + ПТК	2	1,6
Всего	124	100

Примечание: ПМК – пролапс митрального клапана, ПТК – пролапс трикуспидального клапана, АРХ – аномально расположенная хорда, АМПП – аневризма межпредсердной перегородки.

11% наблюдений.

Из числа больных сколиозом I степень деформации выявлена в 78,6%, II – в 17,1%, III – в 4,3% случаев. У половины пациентов сколиоз локализовался в грудном отделе, у 15,7% - в поясничном, свыше 30% больных имели комбинированные формы сколиозов.

Следует подчеркнуть, что все пациенты со сколиозом имели нарушение осанки. Помимо фронтальных нарушений, в нашем исследовании у 9,7% больных диагностирован патологический кифоз и в 14,5% случаев иные формы сагиттальных изменений. Особый вид кифоза – ювенильный, или болезнь Шойермана-Мау, выявлен в 7,3% случаев.

Врожденные деформации грудной клетки определены у 46% обследованных пациентов. В том числе воронкообразная деформация I степени наблюдалась в 77%, II степени – в 9%, III степени - в 3,5% случаев. Килевидная деформация грудной клетки выявлена у 7%, иные деформации (на фоне сколиотической болезни) - у 3,5% больных.

Из числа дегенеративно-дистрофических заболеваний полисегментарный остеохондроз диагностирован в 29%, спондилез – в 8,9%, грыжи межпозвонкового диска – в 2,4% наблюдений.

Выявленные в исследуемой группе врожденные аномалии развития позвоночника включали spina bifida occulta и клиновидные полупозвонки (10,6% и 1,6% случаев соответственно). При этом у 9% обследованных отмечено незаращение первого крестцового и у 1,6% - пятого поясничного позвонков.

Целенаправленное рентгенологическое исследование краниовертебральной зоны у 64 пациентов позволило выявить в 55% случаев патологию этого отдела позвоночника, что выражалось дисплазией связочного аппарата с явлениями нестабильности. Кроме того, у 8 (23%) больных диагностированы костные диспластические изменения краниовертебральной области: у 4 (11,5%) – spina bifida posterior атланта, у 2 (5,8%) – гипоплазия зубовидного отростка и по 1 случаю - аномалия Кимерле и гипоплазия атланта.

Дисплазия тазобедренных суставов разной степени тяжести определена у 5,6% больных.

У 67 (54%) пациентов ортопедическая патология носила множественный, полифокальный характер. Так, сочетание сколиоза с продольным плоскостопием отмечено у 32 (25,8%) обследуемых, нарушений осанки и плоскостопия – у 10 (8%), сколиоза и полисегментарного остеохондроза – у 8 (6,5%). У 7 (5,6%) пациентов диагностированы одновременно сколиоз, болезнь Шойермана-Мау, продольное плоскостопие и полисегментарный остеохондроз.

Необходимо подчеркнуть наличие определенных клинико-функциональных параллелей в диспластико-зависимой патологии костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. Так, у лиц с изолированной АРХ преобладало плоскостопие (35,5%), с высокой частотой встречались также дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и врожденные деформации грудной клетки, составляя в каждом случае 22,6%. У больных с ПМК I-II степеней доминировал сколиоз (31,6%), более 21% пациентов имели деформации грудной клетки. При комбинации этих сердечных микроаномалий достоверно чаще встречались плоскостопие (26,3%) и сколиоз (25,9%), деформации грудной клетки и дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника составляли по 19%. При редких проявлениях ДСТ сердца, таких как АМПП и ПТК, отмечены только врожденные деформации грудной клетки, болезнь Шойермана-Мау и дисплазия тазобедренных суставов.

Заключение. Установленная нами несомненная клинико-функциональная коррелятивная взаимосвязь сердечных микроаномалий с дисплазиями опорно-двигательного аппарата диктует необходимость использования костно-мышечных диспластических изменений для скрининг-диагностики дисрегуляции сердечно-сосудистой системы. В свою очередь, целесообразность включения в алгоритм диагностики пациентов с малыми аномалиями сердца ортопедического обследования с целью своевременного выявления и лечения патологии опорно-двигательного аппарата также очевидна. Комплексный системный подход к диагностике диспластических изменений опорно-двигательного аппарата в корреляции с малыми аномалиями сердца при синдроме дисплазии соединительной ткани будет способствовать раннему выявлению, своевременному проведению диспансерных, профилактических и реабилитационных мероприятий у лиц с указанной пато-

Таблица3

Патология опорно-двигательного аппарата у пациентов с малыми аномалиями сердца

Степени деформации	Нозологические единицы			Количество	
	Сколиоз			Абс.	%
	комбинированный	грудной	поясничный	70	56,5*
I	20	27	8	55	78,6*
II	3	6	3	12	17,1
III	1	2	-	3	4,3
Плоскостопие				71	57,2*
	продольное	поперечное	смешанное		
I	20	2	1	24	33,8
II	36	-	-	36	50*
III	10	-	-	10	14
IV	-	2		2	2,8
С артрозом таранно-ладьевидных суставов				26	36,6*
Нарушения осанки				100	80,6*
сколиотическая - 70*	кифоз - 12			иные - 18	
Деформации грудной клетки				57	46*
воронкообразная			килевидная - 4	иные - 2	
I – 44*	II - 5	III - 2			
Болезнь Шойермана-Мау				9	7,3
Дегенеративно-дистрофические болезни позвоночника				50	40*
полисегментарный остеохондроз – 36*	спондилез - 11	грыжа межпозвонкового диска - 3			
Врожденные аномалии развития позвоночника				15	12
spina bifida occulta - 13	клиновидные полупозвонки - 2				
Краниовертебральная дисплазия				35	28,2*
связочная - 35	костная - 8				
Диспластический коксартроз				7	5,6
Всего				124	100

**p<0,05 по сравнению с контрольной группой.*

Литература

1. Бельгов, А.Ю. Соединительнотканные дисплазии сердечно-сосудистой системы / А.Ю.Бельгов.- СПб., 2003.- 47 с.
2. Гладких, Н.Н. Дисрегуляция сердечно-сосудистой системы и возможности ее ранней диагностики при синдроме дисплазии соединительной ткани: дис. … канд. мед. наук / Н.Н.Гладких.- Ставрополь, 2002.- 153 с.
3. Гнусаев, Н.Н. Эхокардиографические критерии диагностики и классификации малых аномалий сердца у детей / Н.Н. Гнусаев, Ю.М. Белозеров // Ультразвук. диагностика. - 1997. - № 3. - С. 21-27.
4. Земцовский, Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. - СПб., 2000. - 115 с.
5. Клеменов, А.В. Первичный пролапс митрального клапана / А.В.Клеменов.- Нижний Новгород, 2002.- 45 с.
6. Мартынов, А.И. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и аномально расположенными хордами / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова // Тер. архив.- 1996.- №2.- С. 40-43.
7. Мартынов, А.И. Пролапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.]// Кардиология.- 1998.- №1.- С. 72-80.
8. Фомин, В.В. Клинические особенности и диагностика пролапса митрального клапана / В.В.Фомин, С.В. Моисеев, И.А. Саркисова // Клин. медицина - 2001.- № 9.- С. 65-69.
9. Шаповалов, В.М. Травматология и ортопедия / В.М. Шаповалов, А.И. Грицанов, А.Н. Ерохов.- СПб., 2004.- 542 с.
10. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца/ А.В.Ягода, Н.Н. Гладких.- Ставрополь.- Изд.: СтГМА.- 2005.- 248 с.
11. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. – Омск, 1994.– 217 с.
12. Glesby, M.J. Associations of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // JAMA.- 1989.- Vol. 262.- P. 523-528.
13. Leung, A.K. Familial congenital funnel chest / A.K. Leung, I.I.Hoo // Am. J. Med. Genet.- 1987.- Vol. 26.- P.887-890.
14. Roman, M.J. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome / M.J. Roman, R.B. Devereux, R. Kramer-Fox // Am. J. Cardiol.- 1989.- Vol. 63.- P. 317-321.

КОРРЕЛЯЦИЯ ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.А.ВОРОТНИКОВ, Г.А.САНЕЕВА, А.В.ЯГОДА

Целью исследования явился поиск клинико-функциональных параллелей при малых аномалиях сердца и дисплазиях опорно-двигательного аппарата и определение роли этой корреляции в диагностике НДСТ.

Ортопедический статус изучен у 124 мужчин в возрасте от 18 до 32 лет с эхокардиографически верифицированными малыми аномалиями сердца с применением клинических и рентгенологических методов.

У всех пациентов с малыми аномалиями сердца клинически и рентгенологически верифицирована ортопедическая патология, нередко множественная и полифокальная. Установлены определенные клинико-функциональные параллели в диспластикозависимой патологии костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. Наличие взаимосвязи сердечных микроаномалий с дисплазиями опорно-двигательного аппарата диктует необходимость использования костно-мышечных диспластических изменений для скрининг-диагностики дисрегуляции сердечно-сосудистой системы и включения ортопедического обследования в алгоритм диагностики пациентов с малыми аномалиями сердца с целью своевременного выявления и лечения патологии опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, костно-мышечные дисплазии, малые аномалии сердца

CORRELATION OF DYSPLASIA DEPENDENT PATHOLOGY OF MUSCULOSKELETAL AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS AND ITS ROLE IN DIAGNOSTICS OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

VOROTNIKOV A.A., SANEYEVA G.A., YAGODA A.V.

The study was purposed to reveal clinico-functional parallels in the cases of minor anomalies of heart and dysplasia of locomotor system and role of the above correlation in undifferentiated connective tissue dysplasia diagnostics.

The orthopedic status was investigated using clinical and X-ray data in 124 males aged from 18 till 32 years with heart minor anomalies verified by echocardiography.

All patients suffered from orthopedic pathology quite often plural and polyfocal. The certain clinico-functional parallels in dysplasia dependent pathology of musculoskeletal and cardiovascular systems were determined. Presence of interrelation between heart microanomalies and dysplasia of the locomotor system dictates necessity to use musculoskeletal dysplasia signs for screening-diagnostics of cardiovascular system dysfunctions and to include the orthopedic investigation in the diagnostic algorithm for heart microanomalies with the purpose of early case detection and treatment of musculoskeletal pathology.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia

© О.Д. Баронова, Т.И. Новикова, 2007
УДК 616.24-0025-07-084.3

КЛИНИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

О.Д. Баронова[1], Т.И. Новикова[2]
[1]Ставропольский краевой клинический противотуберкулезный диспансер
[2]Ставропольская государственная медицинская академия

В 90-х годах прошлого века в Российской Федерации на фоне роста общей заболеваемости населения туберкулезом отмечался рост заболеваемости больных с психическими расстройствами, относящихся к наиболее уязвимой медицинской группе риска [2,3].

Начиная с 1995 года, заболеваемость туберкулезом в Ставропольском крае больных с психическими расстройствами увеличивалась быстрее, чем населения в целом, особенно пациентов, проживавших в психо-неврологических интернатах (ПНИ).

На фоне общего роста заболеваемости туберкулезом по краю с 1991 по 2000 год в 2 раза и смертности в 2,3 раза заболеваемость в психо-неврологических интернатах выросла в 3,1 раза. Смертность от туберкулеза среди проживающих в ПНИ в 2000 году была в 25,3 раза выше, чем смертность от туберкулеза жителей края.

Среди впервые заболевших туберкулезом лиц с хроническими психическими расстройствами более 70% составляли больные с распространенными, деструктивными процессами. Бактериовыделение определялось как бактериоскопическим, так и бактериологическим методом в 52% случаев.

Динамика эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди больных с хроническими психическими заболеваниями отражала общую тенденцию динамики аналогичных эпидемиологических показателей, но темпы роста заболеваемости и смертности у психических больных были значительно выше. Для этих пациентов характерен скачкообразный рост заболеваемости, связанный с групповыми вспышками туберкулеза в ПНИ и психиатрических стационарах [1,3,4].

Цель работы – изучить причины, способствующие росту заболеваемости туберкулезом больных с психическими заболеваниями в ПНИ и в специализированных стационарах.

Материал и методы. Под нашим наблюдением с 2000 по 2006 год находилось 196 больных с психическими заболеваниями и туберкулезом. Развитию туберкулеза у данного контингента способствовал ряд факторов:

- оформление лиц с психическими расстройствами в ПНИ без оценки риска заболевания туберкулезом; около 10% лиц, оформленных в ПНИ, имели изменения на флюорограммах, свидетельствовавшие о перенесенном в прошлом туберкулезе;
- длительное пребывание больных в закрытых учреждениях при отсутствии должной настороженности персонала интернатов в отношении заболеваемости туберкулезом; при этом источником туберкулезной инфекции могут быть как сами больные с психическим заболеванием, так и медицинский персонал;
- позднее выявление первых больных, некачественное проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- недостаточный контроль со стороны территориальных специалистов противотуберкулезной службы и эпидемиологов Роспотребназдора;
- слабая материально-техническая база, недостаточное выделение средств на питание и лекарственное обеспечение.

Начиная с 1999 года, специалистами Краевого клинического противотуберкулезного диспансера и кафедрой туберкулеза Ставропольской медицинской академии совместно с лечебным отделом Министерства труда и социальной защиты населения Ставропольского края был разработан комплекс противотуберкулезных мероприятий, направленных на профилактику, раннее выявление и повышение эффективности лечения больных этой категории.

Издан приказ № 70 от 29. 06. 2000 г. Министерства труда и социальной защиты населения «О мерах по усилению борьбы с туберкулезом среди проживающих в государственных стационарных учреждениях социального обслуживания населения», а также приказ № 98 от 01. 07. 2001 г. «О внесении дополнений в приказ Министерства труда и социальной защиты населения Ставропольского края от 29 июня 2000 года № 70».

Ставропольским краевым клиническим противотуберкулезным диспансером 28. 06. 2001г. опубликовано информационное письмо для всех территорий края "О проведении профилактических осмотров методом флюорографии среди медицинской группы риска, в том числе лиц, состоящих на диспансерном учете у психиатров". Усилен контроль за оформлением лиц с психи-

Таблица 1

Распределение впервые выявленных больных туберкулезом с хроническими психическими заболеваниями по возрасту

Пол	Число больных	Возраст больных в годах					
		до 19	20-29	30-39	40-49	50-59	60 и более
1-я группа	Абс.	1	10	17	25	18	14
	%	1,2%	11,8%	20%	29,4%	21,2%	16,4%
2-я группа	Абс.	0	18	22	31	33	7
	%	0%	16,2%	19,8%	27,9%	29,7%	6,4%
ВСЕГО	Абс.	1	28	39	56	51	21
	%	0,5%	14,3%	19,9%	28,6%	26,0%	10,7%

ческими расстройствами в стационарные учреждения: комиссионно проводится анализ документов с предоставлением не только сведений о прохождении флюорографического или рентгенологического обследования за последние 3 месяца, но и флюорографической пленки с интерпретацией изменений врачом-рентгенологом и обязательной оценкой их фтизиатром.

Ежеквартально проводятся тематические семинары для персонала ПНИ, где разбираются случаи заболевания проживающих туберкулезом, основные меры профилактики и способы диагностики данного заболевания.

С 2000 года флюорографическое обследование проживающих в ПНИ проводится 2 раза в год, организованы флюорокартотеки, проводятся динамическое наблюдение лиц с остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза и ежегодная консультация фтизиатра.

Всем лицам до 30 лет осуществляется туберкулинодиагностика, по результатам которой фтизиатром назначается превентивное лечение. Регулярно проводится бактериологическое обследование нетранспортабельных, лиц с катаральными жалобами, длительным субфебрилитетом.

В штаты психоневрологических интернатов, где сконцентрированы лица, состоящие на диспансерном учете по туберкулезу, введены районные фтизиатры как внешние совместители.

Значительно улучшилось материальное положение проживающих (стоимость питания в среднем составляет 70 рублей в сутки) и обеспечение лекарственными, в том числе противотуберкулезными, препаратами, которые закупаются в необходимом ассортименте.

Результаты. Проведенная работа позволила достигнуть заметных результатов: заболеваемость туберкулезом лиц, проживающих в ПНИ, в период с 2000 по 2006 год снизилась в 7,7 раза и составила 270 случаев на 100 тыс. населения. Смертность на фоне прогрессирования туберкулеза снизилась с 2000 по 2005 год в 15 раз. В 2006 году случаев смерти от прогрессирования туберкулеза среди больных из ПНИ не было.

Проведен анализ 196 впервые выявленных больных туберкулезом с психическими расстройствами, поступивших на лечение в туберкулезные отделения Ставропольской краевой психиатрической больницы (СКПБ) №1 и № 2 за период с 2000 по 2006 год. Значительная часть из них (43,4%) направлена из ПНИ. 77% этих пациентов наблюдались у психиатра более 10 лет.

Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (85) – больные, поступившие на лечение в СКПБ из ПНИ: 2-я группа (111) – поступившие на лечение в СКПБ из противотуберкулезных учреждений края, следственных изоляторов по месту жительства. В 1-й группе больных мужчин было 68,2%, во 2-й – 84,2%, в среднем по краю среди всех вновь выявленных больных – 72,7%.

Распределение больных 1-й и 2-й групп по возрастам приведено в таблице 1.

Из таблицы видно, что как в 1-й, так и во 2-й группах преобладали больные в возрасте от 30 до 59 лет (на них приходилось 74,5% всех больных).

У большинства пациентов с хроническими психическими заболеваниями (76,5%) туберкулез выявлен при профилактическом обследовании. Вместе с тем в 1-й группе выявление туберкулеза методом профилактической флюорографии отмечено в 94% случаев, что рассматривается нами как результат регулярных флюорографических осмотров проживающих в ПНИ 1 раз в 6 месяцев. В 3,5% случаев туберкулез у лиц, проживающих в ПНИ, установлен при обращении с жалобами. В 2,5% случаев он выявлен в результате наблюдения медицинского персонала за больными в ПНИ в период между флюорографическими осмотрами: субфебрильная температура, снижение двигательной активности и аппетита вплоть до отказа от приемов пищи, потеря массы тела позволили заподозрить специфический процесс.

Во 2-й группе больных туберкулез выявлен при профилактическом обследовании только в 63% случаев. Среди пациентов, выявленных при обращении с жалобами, туберкулез легких в 78,1% случаев протекал в виде распространенных, осложненных форм и в более чем половине случаев (51,2%) сопровождался бактериовыделением. Из осложнений отмечались плеврит и эмпиема плевры.

В обеих группах больных преобладали инфильтративная (47% и 50,5%) и очаговая формы туберкулеза (25,9% и 13,5%), что связано с общей тенденцией туберкулеза в настоящее время. По итогам 2006 года в Ставропольском крае инфильтративный туберкулез выявлялся в 55,2%, очаговый - в 9,3% случаев.

Однако клиническая структура в 1-й группе была более благоприятной: очаговый туберкулез был выявлен в 25,9% случаев, диссеминированная форма имела

место у 17,6% впервые выявленных больных из ПНИ; случаев фиброзно-кавернозного туберкулеза не было зарегистрировано. Среди пациентов 2-й группы очаговый туберкулез выявлен в 13,5% случаев (в 1,9 раза реже, чем в 1-й), на долю диссеминированных процессов приходилось 27% случаев, фиброзно-кавернозный туберкулез составил 2,7%.

Деструкция легочной ткани установлена у 18,8% больных 1-й группы и у 45% – 2-й, бактериовыделение соответственно у 14,1% и 30,6%. Низкий процент обнаружения в мокроте микобактерий туберкулеза объясняется трудностью взятия материала для бактериологического исследования у больных с хроническими психическими расстройствами, а также сухостью слизистых оболочек дыхательных путей и снижением рефлексов вследствие приема нейролептиков.

Изучение устойчивости к противотуберкулезным препаратам показало, что в 1-й группе у 3 пациентов из 12 имела место лекарственная устойчивость (первичная) к стрептомицину – в 2-х случаях и в 1 случае – к комбинации изониазид+стрептомицин. Среди жителей края с впервые установленным туберкулезом легких первичная лекарственная устойчивость в 2006 году составила 5,8%. Приобретенная лекарственная устойчивость не определялась. Во 2-й группе лекарственная устойчивость определялась у 12 из 34 больных: у 4 пациентов имела место первичная устойчивость (11,8%) к этамбутолу (1), стрептомицину (2), комбинации стрептомицин+изониазид+этамбутол (1).

У 8 пациентов (23,5%) в процессе лечения определялась вторичная лекарственная устойчивость: к 1 препарату в 5 случаях, множественная лекарственная устойчивость в 3 случаях (8,8%). Мультирезистентная лекарственная устойчивость среди жителей края в 2006 году выявлена у 16,9% больных. Полирезистентная лекарственная устойчивость не определялась.

Низкий процент множественной устойчивости и отсутствие полирезистентной лекарственной устойчивости, возможно, обусловлены олигобациллярностью мокроты. У больных с хроническими психическими заболеваниями как в 1-й, так и во 2-й группе рост культуры микобактерий туберкулеза в 33 из 38 (86,8%) исследованиях был скудным (от 1 до 20 колоний).

Заключение. Организация в Ставропольском крае противотуберкулезных профилактических, противоэпидемических мероприятий и контроль за их выполнением привели в период с 2000 по 2006 года к снижению заболеваемости туберкулезом среди проживающих в ПНИ в 7,7 раз. Основным методом выявления легочных форм туберкулеза у больных с психическими заболеваниями остается флюорографическое обследование органов грудной клетки при кратности осмотров 1 раз в 6 месяцев, что позволило выявить профилактически туберкулез легких в 94% случаев. Своевременная диагностика легочных форм туберкулеза среди проживающих в ПНИ позволила добиться преобладания в клинической структуре ограниченных форм туберкулеза, протекающих доброкачественно с формированием минимальных остаточных изменений в легких. Бактериологическое подтверждение туберкулеза легких у больных с психическими заболеваниями получить сложно из-за особенностей поведения этой категории больных. Приобретенная множественная лекарственная устойчивость определяется реже, чем в общей популяции, а случаи полирезистентной лекарственной устойчивости отсутствуют.

Литература

1. Мишин, В.Ю. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблемы лекарственной устойчивости / В.Ю. Мишин, И.Э. Степанян // Русский медицинский журнал. – 2000.- № 12.- С. 496-509.
2. Судаков, К.В. Функциональные системы организма / К.В. Судаков. – М., 2003. – С. 263.
3. Хоменко, А.Г. Туберкулез / А.Г. Хоменко. - М., 1998.- С. 493.
4. Ященко, Б.П. Актуальные вопросы туберкулеза органов дыхания / Б.П. Ященко. – Киев, 1980. – С. 311.

КЛИНИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

О.Д. БАРОНОВА, Т.И. НОВИКОВА

Обследовано 196 впервые выявленных больных туберкулезом с психическими расстройствами, поступивших на лечение в туберкулезные отделения краевых психиатрических больниц №1 и №2. Значительная часть – 43,4 % направлена из интернатов, 77 % пациентов наблюдались у психиатра более 10 лет.

Основным методом выявления легочных форм туберкулеза у больных с психическими заболеваниями остается флюорографическое обследование органов грудной клетки при кратности осмотров 1 раз в 6 месяцев, что позволяет выявлять туберкулез легких в 94 % случаев. Своевременная диагностика легочных форм туберкулеза среди проживающих в психо-неврологических интернатах позволяет добиться преобладания в структуре ограниченных форм.

Ключевые слова: туберкулез, психические расстройства

TUBERCULOSIS CLINICAL STRUCTURE IN PATIENTS WITH MENTAL DISORDERS

BARONOVA O.D., NOVIKOVA T.I.

196 patients of T.B. departments of regional psychiatric hospitals №1 and №2 with tuberculosis revealed for the first time were examined. The majority of patients (43,4 %) were observed in the hostels, 77 % were under long-term psychiatric follow-up more than 10 years.

Fluorography is the main diagnostic method for pulmonary forms in patients with mental disorders capable to reveal tuberculosis in 94 % of cases. Early diagnostics of pulmonary tuberculosis among patients of psychoneurological hospitals allows to achieve prevalence of focal forms in the clinical structure of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, mental disorders

© А.А. Возненко, Т.И. Новикова, 2007
УДК 616.24 – 002.5 – 07 – 084.3 – 085: 615.015.26

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЁЗА

А.А. Возненко, Т.И. Новикова
Ставропольская государственная медицинская академия

Химиотерапия туберкулёза заняла основное место в лечении этой категории больных. Терапевтический эффект химиотерапии обусловлен антибактериальным действием противотуберкулёзных препаратов и направлен на подавление размножения микобактерий (бактериостатический эффект) или на их уничтожение (бактерицидный эффект) в организме больного. Только в таком случае возможен запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме больного условий для полного клинического излечения [1,5,6,7].

Химиотерапия больных туберкулёзом требует длительного применения противотуберкулёзных препаратов, которые могут вызывать напряжение ферментативных систем, нарушение обменных процессов и расстройство функционального состояния некоторых органов (печень, почки и др.), что обусловливает развитие тех или иных побочных реакций [2,3,4].

Современные схемы лечения туберкулёза включают в себя комбинации нескольких (от 3 до 6) противотуберкулёзных препаратов, особенно в фазу интенсивной терапии, когда их количество максимальное. Эффективность проводимой специфической полихимиотерапии, скорость абацилирования и закрытия полостей распада напрямую связаны с тем, как правильно подобрана схема лечения и как хорошо переносятся противотуберкулёзные препараты. Плохая переносимость вынуждает иногда осуществлять замену препарата на менее активный или вовсе отказываться от полной лечебной схемы.

Цель исследования заключалась в изучении частоты нежелательных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты при лечении впервые выявленных больных с туберкулёзом лёгких с представлением наиболее часто встречающихся из них, в мониторировании эффективности специфической терапии в виде прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада лёгочной ткани у больных туберкулёзом с побочными эффектами на противотуберкулёзные препараты.

Материал и методы. Для настоящего исследования были отобраны 33 больных, получавших лечение на базе лёгочно-терапевтического отделения краевого клинического противотуберкулёзного диспансера г. Ставрополя, у которых при лечении туберкулёза отмечались побочные эффекты противотуберкулёзных препаратов. Возрастной состав больных колебался от 20 до 69 лет. 15 (45,5%) больных относились к категории лиц, злоупотребляющих алкоголем, наркотиками, что создавало неблагоприятный фон в плане переносимости и эффективности проводимой специфической терапии.

По формам туберкулёзного поражения пациенты распределялись следующим образом: очаговый туберкулёз – 1 (3%) больной, инфильтративный туберкулёз – 20 (60,6%) больных, диссеминированный туберкулёз – 7 (21,3%) больных, казеозная пневмония – 1 (3%) больной, туберкулёма лёгкого – 1 (3%) больной, туберкулёз бронха – 2 (6,1%) больных, туберкулёз внутригрудных лимфоузлов – 1 (3%) больной. При этом бактериовыделение определялось у 27 (81,8%) больных, полость распада имела место у 25 (75,8%) больных.

Результаты и обсуждение. Всего было выявлено 39 побочных эффектов противотуберкулёзных препаратов, причём с помощью поэтапного набора схемы лечебного режима были выделены реакции как на каждый определённый препарат, так и на их комбинацию.

Все зарегистрированные побочные реакции на приём противотуберкулёзных препаратов можно разделить на 3 основные группы: аллергические реакции, токсические реакции, токсико-аллергические реакции.

Аллергические реакции (5,1%) проявлялись в виде кожных сыпей по типу крапивницы на разных участках тела. Они были связаны чаще всего с приёмом таких противотуберкулёзных препаратов, как пиразинамид, этамбутол.

Обширную группу необычных эффектов составили токсические реакции – 92,3%. Из их числа можно выделить две подгруппы: а) гепатотоксические медикаментозные реакции – 88,9%, б) токсические вестибулопатии – 11,1%, которые были связаны с приёмом аминогликозидов (стрептомицин, канамицин) и изониазида. В процессе лечения данный вид реакций не был эффективно компенсирован, что привело к отмене препаратов или к замене на гомологи (ГИНК).

Наибольший интерес вызвала группа гепатотокси-

ческих медикаментозных реакций (32 больных). Печень является, как известно, главным органом метаболизма в организме человека – более чем с 70 функциями, которые обеспечиваются процессами, происходящими в гепатоцитах. Кроме того, барьерное расположение печени между кишечником и кровотоком делает ее особенно чувствительной к повреждениям. К основным функциям печени человека можно отнести: участие в обменных процессах белков, жиров, углеводов, витаминов, ферментов, минералов, пигментов; желчеобразование; детоксикацию и поддержание гомеостаза.

В клинике токсических гепатитов превалируют болевой, диспептический синдромы и синдром гепатомегалии. Однако в ряде случаев противотуберкулёзной терапии токсический гепатит клинически себя ничем не проявляет. В этом случае необходим контроль лабораторных показателей (билирубина, аминотрансферез, тимоловой пробы, холестерина, щелочной фосфатазы) для выявления цитолитического или холестатического синдрома.

Активные диспептические жалобы отмечались у 16 (50%) больных в ближайшие 2-3 недели от начала полихимиотерапии. У такого же количества больных изменения функции печени отмечались после очередного биохимического исследования крови и не сопровождались субъективными симптомами токсического гепатита. Во всех случаях имел место цитолитический синдром, а в 31,3% случаев отмечалось нарастание уровня билирубина в основном за счёт его непрямой фракции. Гепатотоксическая медикаментозная реакция способствовала отмене противотуберкулёзных препаратов и смене схемы терапии.

В подавляющем большинстве случаев отмечалась плохая переносимость рифампицина (81,2% случаев), рифабутина (9,4%), пиразинамида (9,4%).

Токсико-аллергические реакции (2,6%) проявлялись одновременным поражением печени и аллергическим дерматитом. Данный вид реакции чаще всего был связан с приёмом пиразинамида.

Эффективность лечения в группе больных с побочными действиями противотуберкулёзных препаратов была следующей: абацилировано 100% пациентов, причём у 40,7% из них бактериовыделение прекратилось на 2 месяце лечения, у 51,9% на 4 месяце, и на 6 месяце у 7,4% больных. Полость распада закрылась у 84% больных, при этом через 4 месяца деструкция не определялась в 14,3% случаев, через 6 месяцев – в 23,8%, через 8 месяцев – в 28,6% и более, чем через 8 месяцев – у 33,3% больных.

Выводы

1. Среди побочных действий противотуберкулёзных препаратов подавляющее большинство составляют токсические медикаментозные реакции.

2. Наиболее актуальными из токсических побочных реакций на противотуберкулёзные препараты (особенно на рифампицин) являются гепатотоксические, что в том числе обусловлено специфичностью контингента больных (алкоголизм, наркомания).

3. У больных туберкулёзом с побочными реакциями на противотуберкулёзные препараты эффективность лечения находится на достаточно высоком уровне, но при этом удлиняются сроки абацилирования и закрытия полостей распада.

Литература

1. Визель, А.А. Лечение туберкулёза органов дыхания / А.А. Визель. – Казань, 1998. – С. 121.
2. Мишин, В.Ю. Диагностика характера побочных реакций на противотуберкулёзные препараты / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов // A 9-th conferinta a ftiziopneumologilor, consacrata anirersarii № 40 ani a institutului de ftiziopneumologie. – Chisinau, 1999. – С. 84-85.
3. Мишин, В.Ю. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулёзом лёгких при химиотерапии основными препаратами / В.Ю. Мишин, И.А. Васильева, В.Г. Макиева [и др.] // Пробл. туб. – 2003. - № 7. – С. 24-29.
4. Новикова, Т.И. К вопросу о возможности прогнозирования побочных реакций от противотуберкулёзных препаратов у больных туберкулёзом лёгких / Т.И. Новикова, А.А. Возненко, Т.А. Задремайлова // Материалы Юбилейной сессии ЦНИИТ РАМН. – 2001. – С. 206-207.
5. О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации. // Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 года № 109. – М. – 2003. – Приложение № 6. «Инструкция по химиотерапии больных туберкулёзом». – С. 84-97.
6. Хоменко, А.Г. Химиотерапия туберкулёза лёгких / А.Г. Хоменко. – М., 1980. – С. 279.
7. Хоменко, А.Г. Современная химиотерапия туберкулёза лёгких / А.Г. Хоменко // Клиническая фармакология и терапия.– 1998. - № 4. – С. 16-20.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

А.А. ВОЗНЕНКО, Т.И. НОВИКОВА

Обследовано 35 больных, у которых отмечались побочные действия противотуберкулезных препаратов. У 5,1 % больных – аллергические реакции, у 92,3 % – токсические: гепатотоксические (88,9%) и токсические вестибулопатии (11,1% больных). Токсико аллергические реакции (2,6%) проявлялись одновременным токсическим поражением печени и аллергическим дерматитом и чаще были связаны с приемом пиразинамида. В подавляющем большинстве случаев отмечались плохая переносимость рифампицина (81,2%), рифабутина (9,4%), пиразинамида (9,4%).

В процессе лечения побочные эффекты не были стойко компенсированы, что приводило к отмене препаратов или замене на гомологи (ГИНК). Побочные реакции на противотуберкулезные препараты снижают эффективность основного курса лечения.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, побочные реакции

ADVERSE EFFECTS OF ANTITUBERCULOUS DRUGS

VOZNENKO A.A., NOVIKOVA T.I.

35 patients suffering from antituberculous drugs adverse effects were examined. 5,1 % of patients showed allergic reactions, 92,3 % - toxic: hepatotoxic (88,9 %) and toxic vestibulopathy (11,1 % of patients). Toxico-allergic reactions (2,6 %) manifested by simultaneous toxic hepatopathy and allergic dermatitis and have been more often caused by pyrazinamide. In overwhelming majority of cases intolerance to rifampicin (81,2 %), rifabutin (9,4 %), pyrazinamide (9,4 %) was observed.

During treatment adverse effects were not firmly compensated, so drugs were cancelled or substituted for homologs. Adverse effects of antituberculous drugs reduce efficiency of the basic treatment course.

Key words: antituberculous drugs, adverse effects

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.31-005:612.13

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ПАРОДОНТЕ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ГЕМОДИНАМИКИ

В.Б. Брин, М.Г. Дзгоева, К.М. Дзилихова
Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Публикации последнего десятилетия свидетельствуют, что патология системной гемодинамики и характерные для нее метаболические и функциональные нарушения во всех системах организма нередко обуславливают тяжесть течения и осложнения заболеваний, протекающих в тканях пародонта [1, 2, 3, 4, 5]. Имеющиеся на этот счет данные в основном посвящены исследованию патологических процессов в пародонте у лиц пожилого возраста [6, 7], и потому за возрастными изменениями тканей трудно различить основные патогенетические механизмы высокой стоматологической заболеваемости. В этой связи изучение пародонтального кровообращения у детей и лиц молодого возраста позволило бы уточнить механизмы отрицательного влияния нарушений центральной гемодинамики на кровоток в микроциркуляторном русле региона.

Целью настоящего исследования являлось уточнение интенсивности кровотока в сосудистом бассейне зубочелюстной системы у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и первичной артериальной гипотензией (ПАГ) различных возрастных групп.

Материал и методы. Проведен анализ реопародонтограмм (РПГ) интактного пародонта у 80 пациентов с АГ, у 70 с ПАГ. В качестве контроля исследованы РПГ у 40 пациентов с нормальным уровнем АД и интактным состоянием пародонта того же возраста и пола. Все пациенты распределены на группы в зависимости от возраста и от состояния системной гемодинамики: I группа - 6-летние пациенты, II - подростки 12-16 лет, III - пациенты 20-24 лет, IV - 35-45 лет.

Реографическое исследование проводилось при помощи компьютерного реоанализатора РиД-115 производства НПО «РиД», параллельно регистрировалась ЭКГ во II стандартном отведении.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы «MS Excel». Критерием статистической достоверности полученных выводов считали величину $P<0,05$.

Перед проведением реологического исследования всем обследуемым измерялись АД и частота пульса. Параметры АД у лиц с АГ были выше уровня 90%- отрезной точки, а у пациентов с ПАГ не превышали значений 25 процентиля шкалы центильного распределения АД. Диагноз был тщательно верифицирован.

Результаты и обсуждение. Качественный анализ РПГ у пациентов с АГ позволил выявить регулярность и однородность основных волн реопародонтограммы. Амплитуда пульсовых колебаний оказалась существенно выше, чем в контроле, свидетельствуя о повышенном объеме притекающей крови к тканям зубочелюстной области. Для РПГ были характерны крутая анакрота, острая вершина систолической волны ($P=0,80$), отчетливо выраженные инцизура и дикротическая волна ($P=0,70$), обычно расположенная в верхней части средней трети катакроты. Интенсивность кровотока у подростков с АГ по некоторым показателям (реографический индекс, показатели объемной скорости кровотока) существенно превышала результаты контроля. Отмечены удовлетворительные значения тонуса магистральных сосудов и венозного тонуса сосудов микроциркуляторного русла тканей зубочелюстной системы.

Результаты свидетельствуют о наличии особенностей кровотока в тканях пародонта у подростков с АГ, которые, по-видимому, являются следствием функциональных расстройств системной гемодинамики.

У пациентов с ПАГ всех возрастных групп отмечены сниженные абсолютные величины пульсового кровенаполнения тканей пародонта, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение основной амплитуды сфигмограммы, так как амплитуда РПГ находится в прямой зависимости от отношения объема притекающей крови к объему органа [1]. РИ во всех трех группах оказался ниже контрольных значений: при ПАГ в группе 6-леток - 0,29±0,012, во II группе - 0,34±0,015, в III - 0,33±0,011, в IV -0,24±0,017. В контрольной группе соответственно: 0,40±0,010, 0,38±0,028 и 0,37±0,012, 0,35±0,014.

Дикротический индекс у пациентов с системной артериальной гипотензией был статистически достоверно повышен, составляя в группе 6-летних детей 43,7±2,2%, у подростков - 47,1 ±1,8%, у взрослых -50,5±3,1%, в старшей группе 59,2±3,6%. У здоровых людей он составлял соответственно 32,7±2,4%, 38,4±1,25%, 40,7±2,3% и 42,3±3,4%.

Величина пульсового кровенаполнения тканей зубочелюстной системы у обследованных с АГ была зависима от возраста: в младших группах она была вполне соизмеримой с региональным кровотоком в контроле, а чаще даже превышала их показатели, в старшей группе сменялась достоверным ухудшением кровоснабжения, которое проявлялось снижением РИ на 35-40% .

Таблица 1

Интенсивность регионарного кровотока пародонта по данным РПГ

Группы	Показатели	РИ (Ом)	ПТС (%)	ДИ (%)
ПАГ	I n=10	0,29±0,016*	15,4±0,30	43,7±2,2*
	II n=20	0,34±0,015*	19,8±0,45*	47,1±1,8*
	III n=20	0,33±0,011*	21,7±0,36*	50,5±3,1*
	IV n=30	0,24±0,017*	29,3±0,24*	59,2±3,6*
АГ	I n=10	0,38±0,013	15,9±0,64	37,2±5,1
	II n=20	0,43±0,015*	20,8±0,24	42,3±2,9
	III n=20	0,41±0,019*	26,1±0,33*	45,7±4,4
	IV n=20	0,27±0,023*	32,6±0,22*	70,8±3,8*
Контроль	I n=10	0,40±0,010	14,3±0,19	32,7±2,4
	II n=10	0,38±0,028	15,7±0,30	38,4±1,2
	III n=10	0,37±0,012	16,2±0,27	40,7±2,3
	IV n=10	0,35±0,014	20,4±0,17	42,3±3,4

**- p<0,05 по сравнению с контролем.*

В трех младших группах обследованных дикротический индекс достоверно от данных контроля не отличался, а в старшей возрастной группе более чем в полтора раза превышал результаты у пациентов с нормотензией (70,8±3,8% против 42,3±3,4%).

Следует отметить, что, невзирая на различия в параметрах системной гемодинамики, периферический тонус сосудов (ПТС) у подавляющего большинства больных оказался достоверно повышенным по сравнению с данными контрольной группы как при ПАГ, так и АГ. Различия между значениями ПТС в группах с ПАГ и АГ достигали статистической значимости ($p<0,05$) лишь в III возрастной группе пациентов, в которой ПТС при АГ был существенно выше.

По-видимому, максимальный приток крови в сосуды пародонта под влиянием пульсового объема крови

Таблица 2

Скоростные характеристики кровотока в регионарном русле пародонта

Группы	Показатели	V средняя максимального наполнения (Ом/сек)	V средняя медленного наполнения (Ом/сек)	V средняя быстрого наполнения (Ом/сек)	ВРПВ (сек)
ПАГ	I	1,69±0,03*	0,80±0,02*	2,73±0,2	5,5±0,2
	II	1,66±0,07	0,70±0,03*	2,55±0,3*	5,8±0,3*
	III	1,57±0,06*	0,69±0,04*	2,35±0,1	6,2±0,2*
	IV	1,40±0,07*	0,64±0,02*	2,20±0,4	6,8±0,2*
АГ	I	1,95±0,06	1,19±0,03	2,81±0,3	6,0±0,5
	II	1,99±0,07*	1,13±0,02*	2,97±0,5*	6,9±0,4
	III	1,80±0,01*	0,96±0,03	2,66±0,4*	7,5±0,4
	IV	1,47±0,04*	0,70±0,03*	2,27±0,3	6,8±0,3*
контроль	I	1,91±0,06	1,15±0,05	2,71±0,1	5,6±0,5
	II	1,72±0,02	1,04±0,02	2,28±0,1	6,5±0,3
	III	1,68±0,05	0,98±0,02	2,30±0,2	7,0±0,2
	IV	1,60±0,02	0,89±0,03	2,24±0,3	7,5±0,1

**- p<0,05 по сравнению с контролем.*

в систолу происходил быстрее и легче в контрольных группах с нормальным уровнем АД, чем у пациентов с системными его нарушениями, у которых гладкие мышцы сосудов микроциркуляторного русла (по результатам исследования) находились в состоянии повышенного тонического напряжения.

Интересно отметить, что вышеуказанные однонаправленные изменения периферического тонуса сосудов микроциркуляторного звена наблюдаются на фоне существенных различий в состоянии системной гемодинамики у пациентов с ПАГ и АГ [1].

Отличия в гемодинамических параметрах при различном уровне системного АД находят свое отражение в анализе объемных характеристик скорости кровотока: средней скорости максимального наполнения (Vcp. макс), средней скорости медленного наполнения (Vcp. медл.) и средней скорости быстрого наполнения (Vcp. быстр.).

Так, Vcp. медл., которая характеризует скорость продвижения пульсового объема крови в сосудах среднего и мелкого калибра пародонта, была достоверно снижена во всех группах пациентов с ПАГ.

У пациентов с АГ Vcp. медл. в разных возрастных группах была различной. Будучи несколько повышенной в I и II младших группах, в третьей она практически не отличалась от контроля, а в IV – старшей возрастной группе оказалась статистически достоверно сниженной, составляя 0,70±0,03 Ом/сек (в контроле 0,89±0,03 Ом/сек).

Средняя скорость максимального кровенаполнения тканей пародонта (Vcp. макс.) в большинстве групп пациентов с ПАГ оказалась статистически достоверно сниженной.

При системной артериальной гипертензии Vcp. макс в трех младших группах пациентов превышала данные аналогичных групп контроля, при этом во второй и в третьей группах – статистически достоверно ($p<0,05$). В старшей возрастной группе пациентов с артериальной гипотензией Vcp. макс. оказалась значительно сниженной по сравнению с показателями контроля.

Средняя скорость наполнения в фазе быстрого систолического притока крови у большинства обследованных с ПАГ, кроме достоверно повышенных показателей II группы (2,55±0,3), существенно не отличалась от аналогичных значений контроля. При АГ кровоток в сосудах среднего калибра был во всех группах пациентов ускорен – статистически достоверно во второй и в третьей.

Время распространения пульсовой волны (ВРПВ) (интервал от начала зубца Q ЭКГ до начала подъема волны реопародонтограммы) во всех группах у пациентов с ПАГ, кроме первой, было достоверно меньшим, чем в контроле.

У больных АГ в трех младших возрастных группах ВРПВ было несколько повышенным по отношению к аналогичным показателям пациентов в контроле. В старшей возрастной группе пациентов с АГ время распространения пульсовой волны по сосудам зубочелюстного региона оказалось сниженным (6,8±0,3сек) и вполне сопоставимым с данными той же возрастной группы с ПАГ.

У всех обследованных (с ПАГ, АГ и в контроле) с возрастом отмечено увеличение времени распространения пульсовой волны, снижение растяжимости и повышение тонуса сосудистой стенки. Амплитуда систолической волны реопародонтограммы в старших группах постепенно уменьшалась, что отражало снижение пульсового кровенаполнения с возрастом, особенно значимое у пациентов, имеющих нарушения системной гемодинамики.

Заключение. Таким образом, суммарные показатели РПГ при ПАГ характеризуют некоторое повышение тонуса сосудов микроциркуляторного русла при нормальном тонусе сосудов среднего звена. Отмечены нарушения интенсивности кровотока. Повышенные значения дикротического индекса и наличие венозных волн, характерные для катакроты пациентов с системной артериальной гипотензией, указывают на снижение венозного тонуса и затруднение венозного оттока. В отличие от тонуса сосудов микроциркуляторного русла тоническое напряжение магистральных сосудов в условиях системной артериальной гипотензии оказалось сниженным, что подтверждается уменьшением времени распространения пульсовой волны. Все выше изложенное свидетельствует о наличии хронической тканевой гипоксии и нарушений тканевого обмена в условиях системной артериальной гипотензии, что созвано с данными, полученными при изучении регионального кровотока мозга, сердца и конечностей у этих же пациентов [1].

При АГ, в отличие от пациентов с ПАГ, получены данные, указывающие на существенные различия пульсового кровенаполнения тканей пародонта в различные возрастные периоды. Снижение интенсивности регионального кровотока в бассейне микроциркуляторного звена пародонта у больных ПАГ и у старших пациентов с АГ косвенно указывает на значительные нарушения транскапиллярного обмена в тканях зубочелюстной системы, что подтверждается наличием высокой стоматологической заболеваемости.

Литература

1. Дзгоева, М.Г. Функциональное состояние пародонта у пациентов с первичной артериальной гипотензией / М.Г. Дзгоева // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Владикавказ, 2005.
2. Кречина, Е.К. Лазерная допплеровская флоуметрия при изучении состояния микроциркуляции в пародонте / Е.К.Кречина // Тез. симпозиума «Лазеры в стоматологии». - Москва, 2000. - С. 78-80.
3. Лебеденко, И.Ю. Функциональные и аппаратурные методы исследования в ортопедической стоматологии / И.Ю. Лебеденко, Т.И. Ибрагимов, А.Н. Ряховский // Учебное пособие. Москва, 2003.- 128 с.
4. Логинова, Н.К. Исследование изменений гемодинамики пародонта при использовании жевательной резинки / Н.К. Логинова, И.В. Зайцева, И.Е. Гусева // Стоматология. - 1999. - №4. - С. 17-19.
5. Мамаева, Е.В. Применение лазерной допплеровской флоуметрии в диагностике и оценке эффективности лечения заболеваний пародонта в детском возрасте / Е.В.Мамаева //Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Казань, 1998.-21 с.
6. Шилова, М.А. Состояние микроциркуляции в периодонте у детей с пищевой аллергией / М.А.Шилова // Современная стоматология. - 2000. -№4.-С. 17-19.
7. Шкурупий, В.А. Хронический катаральный гингивит, артериальная гипертензия и дисплазия соединительной ткани: патоморфология, лечение. / В.А. Шкурупий, К.О. Самойлов, Г.Н. Верещагина // Новосибирск, 2001.- 213 с.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ В ПАРОДОНТЕ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ГЕМОДИНАМИКИ

В.Б. БРИН, М.Г. ДЗГОЕВА, К.М. ДЗИЛИХОВА

Приводится сравнительная характеристика состояния микрогемодинамики пародонта у пациентов с системной артериальной гипотензией (ПАГ) и гипертензией (АГ) различных возрастных группах методом тетраполярной реопародонтографии (РПГ).

Выявлено, что независимо от различий в параметрах системной гемодинамики периферический тонус сосудов у подавляющего большинства пациентов оказался достоверно повышенным как при ПАГ, так и АГ. Во всех возрастных группах здоровых и больных отмечено снижение пульсового кровенаполнения, прогрессирующее с возрастом и особенно значимое у пациентов с нарушениями системной гемодинамики.

Суммарные показатели РПГ при ПАГ характеризуют некоторое повышение тонуса стенок сосудов микроциркуляторного русла при нормальном тонусе сосудов среднего звена. Отмечены нарушения интенсивности кровотока, снижение венозного тонуса и затруднение венозного оттока. Тоническое напряжение магистральных сосудов в условиях системной артериальной гипотензии оказалось сниженным. Таким образом, при АГ получены данные, указывающие на существенные различия пульсового кровенаполнения тканей пародонта в различные возрастные периоды.

Ключевые слова: пародонт, микродинамика, реопародонтография, эссенциальная артериальная гипертензия, первичная артериальная гипотензия

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THEPARODENTIUM MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH SYSTEM HEMODYNAMIC DISTURBANCE

BRIN V.B., DZGOEVA M.G., DZILIHOVA K.M.

The comparative characteristic of parodentium microcirculation in uneven-aged patients with system arterial hypotension and hypertension, measured by tetrapolar reoparodontographia (RPG), was investigated.

The peripheral vascular tone appeared to be authentically increased in most cases regardless of system hemodynamic parameters. In all groups of healthy subjects and patients decrease of pulse volume, progressing by ageing and especially significant at patients with disturbance of system hemodynamic, was noted.

Total parameters RPG in hypotension patients demonstrate increase of the microvascular tone combined with the normal tone of mid-diameter vessels. Insufficiency of the blood flow intensity, decrease of the venous tone and venous outflow impediment were noted. The tonic pressure of the main vessels in conditions of a system arterial hypotension appeared to be lowered. Thus, the data obtained specify essential differences of pulse volume in parodentium tissues in various age periods.

Key words: parodentium, microdynamics, reoparodontographia, essential arterial hypertensia, primary arterial hypotension

© Коллектив авторов, 2007
УДК: 618.33-02

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВАГИНОЗОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ МЕТАЛЛОПОЛЮТАНТАМИ

Л.В. Цаллагова, Л.В. Майсурадзе, М.А. Гасиева, Ф.Б. Дзагоева, И.В. Кабулова
Северо-Осетинская государственная медицинская академия

В последнее время в связи с загрязнением окружающей среды для оценки состояния здоровья популяции прибегают к изучению репродуктивной функции женщин. Такого рода исследования обусловлены нарастанием экологической угрозы здоровью женщин и детей как наиболее чувствительных популяционных групп [7, 8]. Известно, что при сочетанном действии вредных факторов окружающей среды суммарный токсический эффект всегда выше, чем при их изолированном воздействии. Многочисленными исследованиями установлено, что около 10% активных химических соединений обладают мутагенной и канцерогенной активностью и представляют проблему для нынешнего и будущего поколения [10].

Изменение качественного и количественного состава влагалища женщин под воздействием неблагоприятных экзогенных факторов приводит к развитию вагинального дисбактериоза и характеризуется резким снижением или полным отсутствием лактофлоры. Особую опасность нарушения микрофлоры родовых путей представляют для беременных женщин, так как могут явиться причиной преждевременных родов, прерывания беременности, внутриутробного инфицирования плода и послеродовых осложнений у матери. Формируется порочный круг, при котором загрязнение окружающей среды усугубляет течение беременности и родов, а это, в свою очередь, приводит к рождению ослабленного поколения детей.

Широкое использование новейших антибиотиков в лечении дисбиоза влагалища не только не дало ожидаемых результатов, но даже осложнило ситуацию: с одной стороны появилось большое количество резистентных штаммов, устойчивых к терапии, с другой – резко увеличилась частота развития дисбактериоза влагалища и различных дисбиотических состояний как осложнений этой терапии. В свою очередь развитие дисбактериоза приводит к уменьшению количества лакто- и бифидобактерий, снижению кислотности влагалищной среды, нарушению физиологических механизмов защиты и как результат – к резкому увеличению числа рецидивов воспаления.

В то же время защитная роль физиологической микрофлоры влагалища (в первую очередь лактобацилл) в профилактике инфекционных заболеваний и их рецидивов чрезвычайно велика. Согласно современным представлениям, лактобациллы защищают влагалищную среду от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов не только путем создания колонизационной резистентности, продукции перекиси водорода и поддержания кислой среды влагалища, но и за счет выработки широкого спектра ингибиторов метаболизма патогенной и условно-патогенной флоры (так называемых эндобиотиков).

Состояние иммунной системы также тесно связано с патогенезом дисбиотических нарушений. Выявлена корреляционная зависимость нарушений общего и местного иммунитета, в частности клеточного иммунитета, интерферонового статуса (альфа- и гамма-интерферона), фагоцитарного звена иммунной системы с уровнем дисбактериоза кишечника и влагалища.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности комбинированной терапии бактериального вагиноза у беременных, подверженных воздействию металлополютантов (свинец, кадмий, цинк) с применением препаратов, обладающих антибактериальной и иммуномодулирующей активностью.

Материал и методы. Под наблюдением находились 200 беременных женщин во II и III триместрах, которые были разделены на 2 группы: I группа (основная) – 100 беременных, проживающих в зоне «опасного» загрязнения тяжелыми металлами (свинец, кадмий, цинк), и II группа (контрольная) – 100 беременных, являющихся жительницами экологически относительно благоприятных районов.

При анализе возрастной структуры больных с бактериальным вагинозом обращало на себя внимание сравнительно равномерное распределение их по воз-

Рис. 1. Плеоморфная микрофлора и ключевые клетки.

расту. При этом средний возраст обследованных составил 22,9 лет. У беременных основной группы чаще отмечались жалобы на: обильные выделения, зуд, жжение в области наружных мочеполовых органов, утомляемость. Причем одна и та же пациентка, как правило, предъявляла одновременно несколько жалоб. В анамнезе 15,5% пациенток имели хронический аднексит, 11,6% страдали первичным или вторичным бесплодием. Обращала внимание высокая частота невынашивания беременности – 25% обследованных беременных. Проведенный анализ течения беременности выявил, что у жительниц экологически неблагоприятных районов чаще отмечались такие осложнения, как угроза прерывания беременности – 70,4%, ранний гестоз – 24,1%, анемия – 55,6%, инфекции мочевых путей – 16,7% и поздний гестоз – 27,8%.

В процессе работы использовались следующие методы исследования: микроскопия вагинальных мазков, классический микробиологический – культуральный метод, кольпоскопические, цитологические

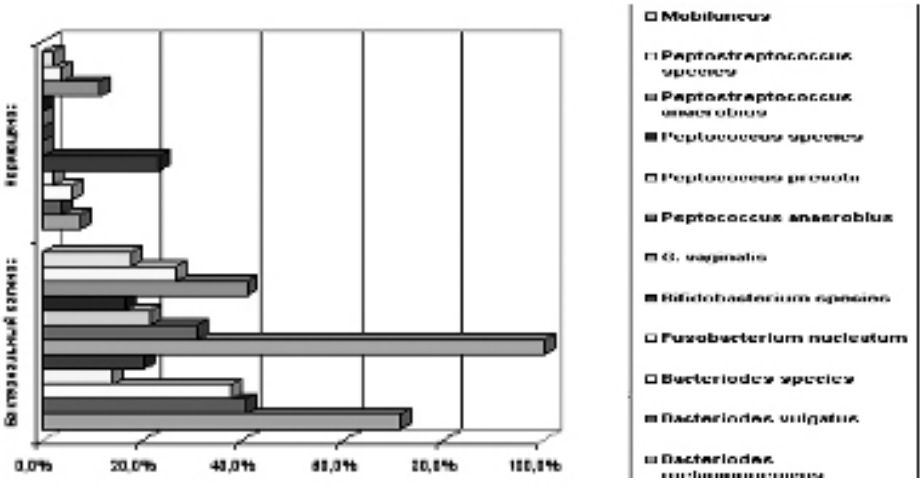

Рис. 2. Частота выделения анаэробных бактерий при бактериальном вагинозе и нормоценозе.

методы, иммунологические, УЗИ, компьютерная томография, допплерометрия. Для оценки иммунного статуса проводилась электронно-микроскопическое определение циркулирующих лимфоцитов, а также уровней альфа-, гамма-, и сывороточного интерферона (ИФН) по методу С.С. Григорянц и Ф.И. Ершова. Определение основных классов иммуноглобулинов – A, M, G, проводилось методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini. Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов с подсчетом фагоцитарного числа производили с помощью метода Настенко.

Результаты исследований подвергали статистической обработке, определяли средние величины вариационного ряда, применяли разностный метод с вычислением t-критерия по Стьюденту-Фишеру и критерии достоверности различий в результатах исследований (p). Для интерпретации получаемых результатов применяли методы визуализации на основе пакета «EXCEL».

Результаты и обсуждение. При микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Грамму, выявляли особенности типичные для бактериального вагиноза. В микроскопической картине вагинального мазка беременных контрольной группы на фоне умеренной микробной обсемененности доминировал морфотип лактобацилл, а прочие морфотипы встречались как единичные в поле зрения. В то время, как у беременных, подверженных влиянию металлополютантов, в 100 % случаев был выявлен морфотип гарднерелл, положительный аминный тест, изменение РН выше 4,5, ключевые клетки, что подтверждало диагноз бактериального вагиноза. Помимо состава микрофлоры, микроскопический метод дал возможность оценить состояние вагинального эпителия и наличие лейкоцитарной реакции. Лейкоцитарная реакция при бактериальном вагинозе отсутствовала.

Результаты культурального исследования подтвердили полимикробную этиологию бактериального вагиноза, в этиологической структуре которого доминирует роль неспорообразующих анаэробов. Выделено 12 видов строгих анаэробов. При бактериальном вагинозе чаще выделялся Bacteroides melaninogenicus и Bacteroides vulgatus. Ранговая последовательность спектра строгих анаэробов при бактериальном вагинозе следующая: Peptostreptococcus anaerobius, Bacteroidesspecies,Peptococcus anaerobius, Peptostreptococcus species, Peptococcus prevotii, Peptococcus species, Bifidobacterium species и Fusobacterium nucleatum. В результате микробиологического исследования выявлено массивное обсеменение вагинального биотопа у женщин 1 группы (проживающих в зоне «опасного» загрязнения).

При этом лактобациллы отсутствовали у 89%. Спектр факультативно-анаэробных микроорганизмов был высоким. Чаще других выделялись коагулазоотрицательные стафилококки 55,5%. Таким образом,

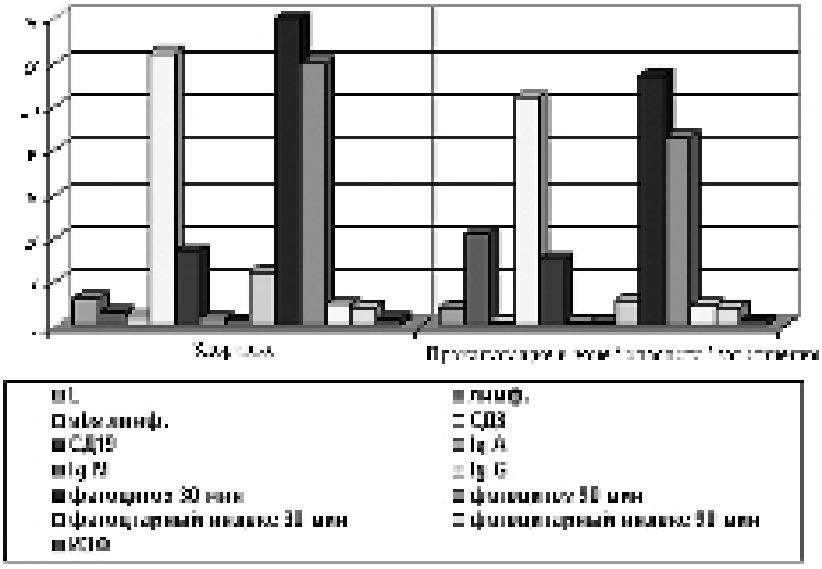

Рис. 3. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у женщин с бактериальным вагинозом.

полученные результаты позволяют утверждать, что сочетание воздействия неблагоприятных экологических факторов и гормональных изменений, возникающих при беременности, приводит к развитию вагинального дисбактериоза.

Нами было проведено обследование женщин с бактериальным вагинозом на кишечный дисбактериоз. Оценка состояния микробной флоры кишечника проводилась до назначения лечения. При этом у 78% обследуемых женщин установлены изменения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Из их числа 67% женщин проживали в зоне «опасного» загрязнения и 33% – в зоне «допустимого» загрязнения.

В эксперименте, проведенном in vitro, показано, что при воздействии даже малых доз солей тяжелых металлов формируются вторичные иммунодефицитные состояния. Проведенное нами иммунологическое исследование выявило у женщин с бактериальным вагинозом, проживающих в зоне «опасного» загрязнения солями тяжелых металлов, снижение абсолютного и относительного содержания Т- и В- клеток (Т- лимфоциты – 48,2±2,4%, Т-хелперы – 25,3±1,4%) ($p<0,05$), а также достоверное снижение показателей альфа-ИФН до 134,4±8,2%, гамма-ИФН – до 44,2±10,2% ($p<0,05$). В то же время уровень сывороточного интерферона оставался в пределах нормы. Анализ показателей иммуноглобулинов свидетельствовал о снижении уровня IgA и IgM. Неспецифические факторы защиты также реагируют на неблагоприятное воздействие антропогенных факторов. Определение показателей фагоцитоза выявило, что у беременных основной группы наблюдается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного числа. Наши данные подтверждают предположение Т.Б. Касохова, согласно которому наиболее ранним и информативным показателем степени и глубины влияния солей тяжелых металлов (свинец, кадмий, цинк) на состояние иммунного гомеостаза следует считать изменение интерферонового статуса и фагоцитарной активности нейтрофилов.

Выявленные нарушения иммунного статуса у беременных с бактериальным вагинозом, подверженных воздействию тяжелых металлов, послужили основанием для включения в курс комплексной терапии иммуномодулирующего препарата «Кипферон».

Для сравнения эффективности различных вариантов терапии мы разделили основную группу на 2 подгруппы по 50 женщин в каждой.

В I подгруппе лечение проводили 2% вагинальным кремом далацин. Это антибиотик группы линкозаминов, который обладает выраженной антибактериальной активностью, подавляет синтез белка в микробной клетке. Ни в одном случае при вагинальном применении 2% крема далацина не наблюдалось аллергических или каких-либо иных побочных реакций на введение препарата.

Во II подгруппе проводилось комплексное лечение 2% вагинальным кремом далацин с иммуномодулирующим препаратом «Кипферон». Кипферон представляет собой смесь комплексного глобулинового препарата (60 мг) и человеческого рекомбинантного альфа-2-интерферона (500000 МЕ). Препарат обладает антибактериальным, противовирусным и иммуномодулирующим свойствами. Применяется в виде вагинальных свечей (по 1 свече 2 раза в день в течение 10 дней).

Кроме того, женщинам обеих групп назначался эубиотик – ацилакт для нормализации биоценоза влагалища (7-10 дней).

Изучены факторы иммунного статуса у женщин основной группы после проведенного лечения без применения иммуномодулятора и на фоне приема иммуномодулятора – кипферона. Было выявлено, что у женщин после приема кипферона отмечалось достоверное повышение Т-лимфоцитов, нормализация В-клеток, повышение фагоцитарной активности, а также увеличение фагоцитарного индекса. Включение кипферона в курс лечения бактериального вагиноза оказало выраженный положительный клинический эффект. Выздоровление и нормализация лабораторных показателей отмечались у 75 % пациенток I подгруппы, в то время как у беременных, получавших кипферон, число излеченных составило 95%. Кроме того, уменьшалась длительность лечения. Критериями излечения являлись: 1) отсутствие субъективных жалоб; 2) нормальные выделения по количеству, консистенции, запаху; 3) РН содержимого влагалища < 4,5; 4) отрицательный аминотест; 5) отсутствие ключевых клеток в мазках, окрашенных по Граму.

Заключение. Таким образом, анализ полученных результатов подтверждает высокую эффективность комбинированной терапии бактериального вагиноза с применением иммуномодулирующего препарата у беременных, подверженных воздействию металлополютантов, что будет способствовать снижению числа осложнений беременности, родов, послеродового пе-

Литература

1. Анкирская, А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии / А.С. Анкирская // Гинекология.-1999. – Т. 1, №3.- С. 10-13.
2. Антонова, Л.В. Интерфероновый статус у женщин при хроническом воспалении половых органов вирусной, хламидийной и кандидозной этиологии/ Л.В. Антонова, С.С. Григорян [и др.] // Тезисы докладов: Дисбактериозы и эубиотики / М., 1996. – С. 3.
3. Берляев, И.В. Состояние микроэкосистемы влагалища у беременных и ее роль при инфекционной патологии в акушерской практике. Автореф. дис. … д-ра мед. наук / И.В. Берляев /Военно-медицинская академия. - С.-Пб. - 2001. – С. 38.
4. Воробьев, А.А. Иммунодуляторы: принципы классификации и стратегия применения в медицине / А.А. Воробьев // Вестник РАМН. – 2002. - №4.– С. 3-6.
5. Ершов, Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов, С.С. Григорян, Е.П. Готовцева. – М., 1996. – С. 135-146.
6. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. - М., 2001. - 381 с.
7. Орлов, В.И. Экология и репродуктивное здоровье женщины / В.И. Орлов, А.А. Кожин, О.В. Сивочалова, Б.М. Владимирский, А.А. Афонин. – Ростов н/Д., 2000. – С. 35.
8. Посесеева, Л.В. Влияние уровня загрязнения территории проживания беременных на исход беременности / Л.В. Посесеева, Т.П. Васильева, Е.Г. Фидарова // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. - №4.- С. 82-83.
9. Серов, В.Н. Микробиоценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии / В.Н. Серов, С.А. Шаповаленко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, №4 – С. 27-31.
10. Сивочалова, О.В. Безопасное материнство с позиций медицины труда / О.В. Сивочалова, И.В. Низлева // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. - №2.- С. 86-89.
11. Султанова, С.В. Особенности иммунитета и микробиоценоза кишечника и влагалища при хронических рецидивирующих, смешанных и урогенитальных инфекциях / С.В. Султанова // Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М. - 2001. – 30 с.
12. Hay, P.E. Recurrent bacterial vaginosis / P.E. Hay // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2000. - №2.- P. 508-512.
13. Kurki, T. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome / T. Kurki, A. Sivonen, E. Savia // Obstetrics Gynecology. – 2000. – Vol. 80, №2.- P. 173-177.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВАГИНОЗОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ МЕТАЛЛОПОЛЮТАНТАМИ

Л.В. ЦАЛЛАГОВА, Л.В. МАЙСУРАДЗЕ, М.А. ГАСИЕВА, Ф.Б. ДЗАГОЕВА, И.В. КАБУЛОВА

В работе представлены данные о частоте бактериального вагиноза у беременных, проживающих в зоне экологического неблагополучия. Установлена корреляционная зависимость нарушений общего и местного иммунитета, в частности, клеточного иммунитета, интерферонового статуса (альфа- и гамма-интерферона), фагоцитарного звена иммунной системы с уровнем дисбактериоза кишечника и влагалища.

Применение иммуномодулирующего препарата «Кипферон» способствует более эффективному лечению дисбиоза влагалища, а также нормализации показателей иммунной системы.

Ключевые слова: металлополютанты, бактериальный вагиноз, «Кипферон», иммунитет

TREATMENT OF BACTERIAL VAGINITIS IN PREGNANT WOMEN DOMICILED UNDER CONDITIONS OF METAL POLLUTED E NVIRONMENT

TSALLAGOVA L.V., MAJSURADZE L.V., GASIYEVA M.A., DZAGOYEVA F.B., KABULOVA I.V.

Data on frequency of bacterial vaginitis in pregnant women domiciled in the polluted area are presented. Correlation of common and local immunity disturbance, in particular, cellular immunity, interferone status (alpha- and gamma-interferon), phagocytic part of immune system with the level of an intestinal and vaginal dysbacteriosis was revealed.

Application of immunomodulatory drug «Kipferon» provides more effective treatment of vaginal dysbacteriosis and also improvement of immune system parameters.

Key words: metal pollutants, bacterial vaginitis, «Kipferon», immunity

© Р.А. Чихтисова, 2007
УДК 618.2 + 618.4 : 16.12-008.331.4

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ БЕРЕМЕННЫХ НА ОСОБЕННОСТИ КРОВОТОКА В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД

Р.А. Чихтисова
Северо-Осетинская государственная медицинская академия

В последние годы в России регистрируется ухудшение демографической ситуации, которая обусловлена снижением рождаемости и высоким показателем материнской и детской смертности от причин, которые на ранних этапах можно предотвратить. На протяжении последних десятилетий причиной, приводящей к детской заболеваемости и смертности, является состояние здоровья беременной (патология системного АД, вирусные, эндокринные и другие заболевания, которые приводят к различным внутриутробным инфекциям, задержке внутриутробного развития) [1, 3], поэтому ранняя диагностика патологии беременности играет важную роль для профилактики и лечения различных осложнений беременной и плода [2, 7].

Внедрение допплерометрии и кардиотокографии (КТГ), является тем шагом, без которого нельзя осуществить динамическое наблюдение за развитием плода на протяжении всей беременности [2, 6].

Достаточно хорошо известно течение беременности у лиц с артериальной гипертензией, влияние ее на внутриутробное развитие плода и ребенка, в то время как особенности течения беременности у женщин с первичной артериальной гипотезией (ПАГ) изучены недостаточно [4].

Поэтому целью настоящего исследования является изучение характера течения беременности у женщин с ПАГ и ее влияние на внутриутробное развитие плода с использованием допплерометрии во всех триместрах беременности и кардиотокографии на сроке 33-38 недель [5, 6].

Материал и методы. Изучено 300 карт беременных и историй родов: 100 – с ПАГ, 200 с артериальной нормотензией (контроль). Углубленно обследовано 120 беременных женщин в возрасте 18 – 41 года. Пациентки были распределены на две группы. I группу составили 50 беременных с ПАГ и различными формами гестоза, II группу – 50 беременных с нормальным АД и гестозом, в контрольную группу вносили 20 беременных без признаков патологии.

Родильницы всех групп были сопоставимы по возрасту, репродуктивной функции. Всем беременным выполнялся стандарт обследования беременных женщин с учетом нозологии имеющейся патологии. [1, 2]. Проведены специальные методы исследования: измерение суточного диуреза, мониторинг артериального давления, оценка кровопотери в родах и во время операции, определение реологических и коагуляционных свойств крови, а также содержание электролитов и белковый состав крови.

Помимо клинической оценки состояния обследованных беременных с помощью общепринятых методов проведено допплерометрическое изучение кровотока в системе мать-плацента-плод. [5]. Ультразвуковое и допплерометрическое исследование проводилось при помощи ультрозвукового аппарата Toshiba (Eccocee) SSA – 340A с цветным допплеровским картированием. В ходе исследования анализировались следующие параметры: максимальная систолическая и конечная диастолическая скорость кровотока с последующим расчетом систоло-диастолического отношения (СДО) и индекса резистентности (ИР) в обеих маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии [3, 5, 6]. Всем беременным проводили кардиотокографию с компьютерной обработкой данных. Метод осуществляли при помощи кардиомонитора с компьютерной обработкой Fetalguard 300 и вычислением показателей состояния плода по Демидову, а так же баллов по Fisher. Запись КТГ выполняли в состоянии физического и эмоционального покоя, в положении лежа.

Обработка полученных данных проводилась с использованием методов параметрической статистики на ЭВМ IBM PC/AT при помощи программ Excel-97. Достоверность результатов оценивалась с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Среди факторов риска развития гестоза большое значение имели биологические и социальные факторы: возраст беременной, наследственность, раннее вступление в брак, раннее начало или позднее завершение репродуктивной функции и другие [3, 7].

При проведении допплерометрического исследования кровотока выявлено, что параллельно с увеличением степени тяжести гестоза у пациенток чаще

Таблица

Распределение беременных в зависимости от степени гестоза

Степень гестоза / Группы	0 %	I %	II %	III %
I (ПАГ+ гестоз) n=50	-	48	36	16
II (гестоз) n=50	10	56	30	4
Контроль n=20	80	20	-	-

происходит повышение периферической сосудистой резистентности в маточных артериях, в артерии пуповины плода. В I группе подобные изменения гемодинамики наблюдались у 62,3% беременных, у 34,3% - во II группе и у 12,8% – в контрольной группе. С увеличением тяжести клинических проявлений гестоза эти изменения проявлялись более отчетливо.

При допплерометрическом исследовании в I группе нормальных показателей гемодинамики не выявлено, у женщин II группы удовлетворительные показатели отмечены у 10,0% обследованных, а в контрольной – у 80,0%.

Гемодинамические нарушения I степени встретились у 48% женщин I группы, у 56% обследованных II группы и у 20% женщин контрольной группы. Гемодинамические нарушения II степени (уменьшение индексов сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии, компенсаторная централизация кровообращения, снижение плацентарной перфузии вследствие тяжелой гипоксии) выявлены у 36% беременных I и у 30% – II группы. Расстройства гемодинамики III степени, характеризующиеся появлением нулевых или отрицательных значений диастолического компонента кровотока в артерии пуповины и свидетельствующие о декомпенсированной плацентарной недостаточности, отмечены у 16% беременных с ПАГ и у 4% женщин из II группы .

Повышение СДО в маточных артериях, сопровождавшееся появлением выемки, свидетельствующей о наличии специфических изменений в плодово-плацентарном комплексе характерных для гестоза, регистрировалось у 41,6% беременных I группы и у 36,2,9% II группы. Изменений, характерных для гемодинамических нарушений II и III степени, в группе контроля выявлено не было.

При оценке КТГ значения в 1-й и 2-й группах были достоверно ниже, чем в контроле. Изменения биофизического профиля плода свидетельствовали о нарушении функционального состояния у большинства беременных с гестозом, особенно на фоне ПАГ. На это указывало снижение балльной оценки профиля за счет таких показателей, как двигательная активность, тонус плода.

У женщин с ПАГ беременность осложнялась железодефицитной анемией, угрозой прерывания, преждевременными родами, наличием рубца на матке в результате предшествующего кесарева сечения и др. Часто наблюдалось затяжное течение родов, раннее отхождение околоплодных вод, в послеродовом периоде наблюдались кровотечения.

Исходы беременности были следующие: в первой группе, где беременность протекала на фоне ПАГ и гестоза, преждевременные роды наблюдались у 16%, женщин, во второй группе – у 4%. Осложнения в родах, такие как гипотония матки, имевшие место в первой (18%) и во II группе (6%), в контроле не наблюдались. Преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалось в два раза чаще в I группе (30%), чем во второй (14%), составляя в контроле 10%. Гипоксия плода наблюдалась в первой группе у 86%, во II – у 24%, в контроле – у 10% беременных.

Масса новорожденных, родившихся живыми от матерей из I группы, варьировала от 1472,0 до 3010,0г (оценка по шкале Апгар составила 5-8 баллов), из II группы – от 1980,0 до 3200,0г (по шкале Апгар 7-8 баллов), а в контрольной группе – от 2589,0 до 4010,0г (оценка по шкале Апгар 8-10 баллов). В I группе с признаками гипотрофии родились 21,2% детей, что более, чем в 4 раза выше, чем в контрольной группе, во II группе – 12,6%, что больше в 2,5 раза. Часть детей (32%), рожденных от матерей с ПАГ, на первом году жизни несколько отставала в физическом развитии.

Для профилактики и лечения гестоза всем пациентам проводились мероприятия по сбалансированию и рационализации питания, превентивная терапия фетоплацентарной недостаточности с 1-го триместра беременности, создание лечебно-охранительного режима [6]. В целях профилактики респираторного дистресс синдрома у новорожденного беременным, имеющим риск преждевременных родов или требующим экстренного родоразрешения в связи с тяжестью течения гестоза (при сроках гестации 28-34 недель), в течение 7 дней назначался дексаметазон.

Заключение. На основании полученных результатов можно заключить, что исходы беременности и родов у женщин с тяжелым гестозом на фоне системной артериальной гипотензии чаще неблагоприятные. Изменение ситуации возможно в основном при улучшении качества перинатальной помощи, заключающейся в оптимизации гемодинамических показателей матери и плода, и, безусловно, при нормализации социально-бытовых условий.

Литература

1. Антонникова, Е.В. Беременность и роды у женщин с артериальной гипотонией и антенатальная профилактика кариеса зубов у детей / Е.В.Антонникова // Автореф.дис. … канд.мед.наук. – Львов, 1990. – 24 с.
2. Волков, В.С. Контроль артериальной гипертонии среди населения: состояние проблемы (по результатам эпидемиологического исследования) / В.С.Волков, Д.Ю. Платонов // Кардиология.- 2001.-№9.-С. 22-26.
3. Джурко, Б.И. О соотношении различных механизмов адаптации системы кровообращения к гиповолемии в онтогенезе / Б.И.Джурко, М.К.Крылов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2000. - №1. – С. 13-15.
4. Маханова, Н.А. Условия раннего онтогенеза и артериальное давление (данные экспериментальных исследований) / Н.А.Маханова, А.Л.Маркель, Г.С.Якобсон // Кардиология.- 1999.-Т.39, № 10.- С.71-78.
5. Михеенко, К.Н. Особенности кровообращения в системе мать – плацента – плод при артериальной гипотензии / К.Н.Михеенко // Акушерство и гинекология.- 1999.-№ 5.- С. 28-32.
6. Нередко, Е.Г. Роль допплерометрии маточных сосудов в диагностике и оценке эффективности лечения послеродовых гнойно-септических заболеваний / Е.Г.Нередко // Автореф. дисс. … канд.мед.наук. – Ростов-на-Дону, 2006. - 24 с.
7. Орлов, А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности / А.В.Орлов // Автореф. дисс. … док.мед.наук. – Ростов-на-Дону, 2006. – 48 с.

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ БЕРЕМЕННЫХ НА ОСОБЕННОСТИ КРОВОТОКА В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД

Р.А.ЧИХТИСОВА

В работе приведены данные допплерографического исследования состояния кровотока в системе мать-плацента-плод у 120 женщин в возрасте 18-41года.

1 группу составили 50 женщин с течением беременности, осложненным гестозом на фоне первичной артериальной гипотензии (ПАГ), 2 группу – 50 женщин с гестозом и нормальным артериальным давлением. Контролем служили 20 беременных без патологии. В исследуемых группах выявлены гемодинамические нарушения разной степени выраженности более значительные у беременных с гестозом и ПАГ.

Неблагоприятное течение беременности, осложненной гестозом, усугубляется на фоне системной артериальной гипотензии, что требует индивидуализации схем лечения беременных с ПАГ.

Ключевые слова: беременность, гестоз, первичная артериальная гипотензия, допплерография, кардитокография

ARTERIAL HYPOTENSION IN PREGNANCY AND PARAMETERS OF THE BLOOD FLOW IN MOTHER-PLACENTA-FETUS SYSTEM

CHIKHTISOVA R.A.

Results of Doppler ultrasonographic study of blood flow in the system mother-placenta-fetus in 120 women at the age of 18 – 41 are presented.

The first group consisted of 50 cases of pregnancy complicated by gestosis and essential arterial hypotension (EAH); the second group – 50 women with gestosis and normal blood pressure. Controls were 20 healthy pregnant women. Hemodynamic disorders of various degree were revealed, especially significant in the cases of gestosis combined with EAH.

Abnormal pregnancy complicated by gestosis is aggravated by system arterial hypotension. The above finding proves the necessity of an individual treatment approach to pregnant women with EAH.

Key words: pregnancy, gestosis, an essential arterial hypotension, Doppler ultrasonography, cardiotocography

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.352-007.253:616-036.65(045)

ОДНОМОМЕНТНО-РАДИКАЛЬНЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШИОРЕКТАЛЬНОГО И ПЕЛЬВИОРЕКТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПАРАПРОКТИТА

П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, М.М.О. Алиев, О.В. Владимирова, А.А. Тотфалушин
Ставропольская государственная медицинская академия

Несмотря на успехи современной колопроктологии в лечении больных с острой патологией аноректальной области, в хирургическом лечении острого парапроктита и по настоящее время встречаются не решенные проблемы. По данным ведущих клиник страны и иностранных авторов, парапроктит составляет 0,5-4% от всей хирургической патологии [1,4]. Больные с острым парапроктитом среди проктологической патологии составляют 20-40%. Данное обстоятельство, на наш взгляд, связано с такими факторами, как отсутствие единой тактики ведения данной категории больных, разнообразие применяемых оперативных пособий, недостаточно развитая сеть специализированных колопроктологических отделений и центров по стране. По-прежнему значительное количество пациентов проктологического профиля поступают в хирургические стационары, где больным с острым парапроктитом производится простое вскрытие параректального абсцесса с дренированием полости гнойника [3,2,5]. Тем самым больные обрекаются на повторные, часто многократные в течении многих лет поступления в стационары, испытывают большие физические и эмоционально-психологические страдания, значительно ухудшающие качество жизни и трудоспособность. Наносится экономический ущерб бюджету страны и личным сбережениям пациента. Следовательно, возникает необходимость дальнейшей разработки и практического применения таких способов хирургического лечения острого парапроктита, которые легко переносились бы больным, исключали рецидивы заболевания, а значит повторные госпитализации и операции, сводили к минимуму страдания больного и экономические затраты.

Нами разработан новый способ хирургического лечения острого парапроктита, который отвечает всем вышеперечисленным требованиям.

Целью нашего исследования было изучить эффективность применения одномоментно-радикального способа хирургического лечения острого парапроктита при глубокой локализации параректальных абсцессов.

Материал и методы. За период с 2003 по 2006 год в отделении хирургической инфекции и проктологии пролечено 36 пациентов (25 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 17 до 68 лет с ишиоректальным и пельвиоректальным острым парапроктитом, составивших основную группу. Этим пациентам был применён одномоментно-радикальный способ лечения. Острый ишиоректальный парапроктит был выявлен у 27, пельвиоректальный - у 9 больных. У 21 пациента парапроктит возник впервые, у 15 отмечен рецидив ранее перенесенного парапроктита. По локализации свищевого хода, отношению к волокнам прямокишечного сфинктера больные распределились следующим образом: интрасфинктерный ход - 9 больных, транссфинктерный ход - 21 больной, экстрасфинктерный ход - 6 больных.

Всем пациентам, в зависимости от давности заболевания, степени выраженности местных и общих проявлений воспалительного процесса при поступлении проводили соответствующую предоперационную подготовку в течении 2-3 часов, после чего проводилось хирургическое лечение. При обезболивании предпочтение отдавалось перидуральной анестезии лидокаином, обеспечивающей щадящий режим обезболивания, хорошую релаксацию и анестезию в течении всей операции и в ближайшем послеоперационном периоде. Независимо от расстояния максимальной флюктуации от ануса, глубины нахождения абсцесса производили пункцию полости гнойника толстой иглой, диаметром до 2 мм, отступя 1,5см от перианальной переходной складки, полностью эвакуировали гной, который сразу же отправлялся на микробиологическое исследование и определение чувствительности к антибиотикам. Затем ректоскопом выполняли девульсию ануса и проводили пальпаторную и визуальную ревизию анального канала и прямой кишки. В полость параректального абсцесса вводили раствор красителя (метиленовый синий или бриллиантовый зеленый) с 3% перекисью водорода. После верификации локализации внутреннего отверстия и соотношения первичного гнойного хода к волокнам сфинктера выполняли иссечение внутреннего отверстия вместе с пораженной морганиевой криптой

в пределах здоровой слизистой. На образовавшийся дефект слизистой накладывали кетгутовые швы с захватом подслизистой основы. В полость прямой кишки устанавливали дренажную трубку и марлевый тампон, пропитанный мазью «Левомеколь». Полулунным разрезом, проходящим через пункционное отверстие, длиной до 2-3 см производили вскрытие гнойника с ревизией полости, разрушением рубцовых перегородок, объединением всех затёков в единую полость, некрэктомию. Стенки гнойного хода, идущего к внутреннему отверстию, выскабливали ложечкой Фолькмана до стенки прямой кишки и прижигали спиртовым раствором йода. Полость абсцесса промывали 3% раствором перекиси водорода, 0,05% раствора хлоргексидина, раствором повидон-йода, йодопирона, гипохлорита натрия. Промежностную рану дренировали толстой трубкой с внутренним диаметром до 8 мм, боковыми отверстиями, установленной в самую глубокую точку полости. Рядом с дренажной трубкой, параллельно ей устанавливали микроирригатор для капельного промывания гнойной полости. Промежностную рану ушивали до дренажа.

В послеоперационном периоде проводилось капельное промывание раневой полости растворами антисептиков непрерывно в течении 48 часов. В дальнейшем промывание осуществлялось по 2-3 часа 4-5 раз в дневное время. Ночью пациенты отдыхали. Показанием к прекращению промывания и удалению дренажа и микроирригатора являлось исчезновение в промывных растворах гноя, хлопьев фибрина, участков некротизированных тканей, купирование местных и общих проявлений гнойно-воспалительного процесса, что происходило в среднем на 5-6-е сутки. Швы снимали на 8-9-е сутки.

При рецидивном парапроктите после эвакуации гноя и некрэктомии свищевой ход изолированно выделяли до внутреннего отверстия, после чего удаляли. Мы считаем, что при транссфинктерном и, тем более, экстрасфинктерном расположении параректального свища традиционно принятое рассечение волокон сфинктера прямой кишки лигатурным способом сразу или поэтапно является неоправданным и ошибочным, так как сопряжено с развитием слабости анального сфинктера, вплоть до полной анальной инконтиненции, которая является более тяжелым недугом, чем сам парапроктит.

Контрольную группу в данном исследовании составили 43 пациента, оперированные за период с 2000 по 2003 год. Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, формам парапроктита и половой принадлежности. Острый ишиоректальный парапроктит был диагностирован у 33 пациентов, острый пельвиоректальный парапроктит - у 10. По расположению свищевого хода относительно волокон сфинктера прямой кишки больные распределились следующим образом: интрасфинктерный ход был определен у 15 больных, транссфинктерный ход - у 19, экстрасфинктерный - у 9 больных.

У больных контрольной группы применялись следующие оперативные пособия. 1-й этап – вскрытие параректального абсцесса и дренирование раны рыхлыми мазевыми тампонами (проводилось всем больным). 2-й этап (выполнялся через 4-6 суток) – иссечение свищевого хода и внутреннего отверстия в просвет анального канала при интрасфинктерных свищах и транссфинктерных свищах, захватывающих менее 1/3 волокон - у 21 больного, лигатурный способ – у 17 больных. Отказались от радикальной операции 5 больных. Промежностная рана у пациентов контрольной группы заживала вторичным натяжением.

Результаты. В основной группе средняя продолжительность нахождения больного на стационарном лечении составила 9 дней, нагноение промежностной раны наблюдалось в 5,5% случаев (2 больных), рецидив заболевания – в 2,7% (1 пациент), недостаточность анального сфинктера у данной категории больных не наблюдалась.

В контрольной группе средняя продолжительность стационарного лечения составила 21 день, при этом рецидив заболевания наблюдался в 25,6% случаев (11 больных), недостаточность анального сфинктера 1 стадии у 11,6% (5 пациентов), 2 стадии – 9,3% (4 больных), 3 стадии – 4,6% (2 больных).

Заключение. Предлагаемый одномоментный радикальный способ хирургического лечения острого парапроктита позволяет значительно сократить сроки пребывания больного в стационаре, минимизирует материально-финансовые расходы, исключает возможность развития недостаточности анального сфинктера, резко снижает процент рецидивов заболевания, исключая тем самым повторные госпитализации, позволяет улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Аминев, А.М. Руководство по проктологии / А.М.Аминев. - Куйбышев, 1973. - Т. 3. - 572 с.
2. Дульцев Ю.В. Парапроктит / Ю.В.Дульцев, К.Н. Саламов. - М., 1981. - 208 с.
3. Федоров, В.Д. Клиническая оперативная колопроктология / В.Д.Федоров, Ю.В. Дульцев, В.Л.Ривкин. - М., 1994. - 372 с.
4. Athanasiadis, S. Transanal rektal advancement flap versus mucosa flap with internal suture in management of complicated fistulas of the anorectum / S.Athanasiadis, H.Nafe. A.Kohler // Langenbeks Arch.Chir. - 1995. – Vol. 380, № 1. - P. 31-36.
5. Kruzliak, T. The endorectal advancement flap in the treatment of anorectal fistulae and abscesses / T.Kruzliak, M.Danaj, L.Kristoforic // Br. J. Radid. – 1998. – Vol. 71, № 842. – P. 141-145.

ОДНОМОМЕНТНО-РАДИКАЛЬНЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШИОРЕКТАЛЬНОГО И ПЕЛЬВИОРЕКТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПАРАПРОКТИТА

П.М. ЛАВРЕШИН, В.К. ГОБЕДЖИШВИЛИ, М.М.О. АЛИЕВ, О.В. ВЛАДИМИРОВА, А.А. ТОТФАЛУШИН

Изучены причины неудовлетворительных результатов лечения острого и хронического парапроктита. Разработана тактика дифференцированного подхода к оперативному лечению острого парапроктита. Предложенный способ сфинктеросохраняющего оперативного лечения острого ишиоректального и пельвиоректального парапроктита с транссфинктерным расположением первичного гнойного хода позволяет значительно сократить сроки пребывания больного в стационаре, снижает финансовые расходы, исключает возможность развития недостаточности анального сфинктера, резко снижает процент рецидивов заболевания и позволяет улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: острый парапроктит, одномоментно-радикальная операция, недостаточность анального сфинктера, качество жизни

ONE-STAGE-RADICAL SURGICAL TREATMENT OF ISCHIORECTAL AND PELVIORECTAL ACUTE PERIPROCTITIS

LAVRESHIN P.M., GOBEDZHISHVILI V.K., ALIEV M.M.O., VLADIMIROVA O.V., TOTFALUSHIN A.A.

The reasons of unsatisfactory results of acute and chronic periproctitis treatment were studied. Differentiated approach to surgical treatment of acute periproctitis was developed. The offered way of anal sphincter preserving surgical treatment of acute ischiorectal and pelviorectal periproctitis with transsphincter location of primary purulent fistula allows to reduce duration of in-patient treatment and financial charges, excludes an opportunity of anal incompetence development, considerably reduces number of relapses improving patient's life quality.

Key words: acute periproctitis, one-stage-radical operation, anal incompetence, quality of life

© П.И. Чумаков, 2007
УДК 612. 467.1

К ВОПРОСУ АНТИРЕФЛЮКСНОГО МЕХАНИЗМА МОЧЕТОЧНИКОВО-ПУЗЫРНОГО СОЕДИНЕНИЯ

П.И. Чумаков
Ставропольская государственная медицинская академия

Известно, что область перехода одного полостного внутреннего органа, выполняющего транспортную функцию, в другой имеет особое анатомическое строение. Благодаря этим структурам осуществляется адекватный транспорт всех жидкостей организма человека, обеспечивающих его жизнедеятельность. Существование и биологическую важность этих структур предсказал ещё Гиппократ отметив, что «все болезни человека связаны с нарушением движения жидкостей его».

С древнейших времён известна клапанная система сердца. В 1579 году Каспар Баугин описал особое анатомическое образование, расположенное на границе подвздошной и слепой кишок – илеоцекальную заслонку, препятствующую ретроградному забросу кишечного содержимого, а Я.Д. Витебский [2] показал её барьерную функцию. К настоящему времени известно, что замыкающие устройства имеются в стенках всех трубчатых органов человека, транспортирующих что-либо, в том числе в кровеносных и лимфатических сосудах. Л.Л. Колесников [3] указывал на наличие у человека более 60 подобных «устройств». Он считает, что для всех сфинктеров и клапанов различной органной принадлежности характерны следующие структурные особенности: 1) циркулярно идущие мышечные волокна в виде жома, 2) сужение просвета данного органа и образование на уровне соприкосновения органов мышечного кольца, 3) повышенная складчатость слизистой оболочки в месте сужения просвета, 4) богатство нервных приборов, полиморфизм нервных ганглиев, возрастание плотности безмякотных нервных волокон, 5) значительная вместимость артериальных, венозных и лимфатических компонентов сосудисто-капиллярного русла.

Мочеточниково-пузырное соединение представляет собой своеобразный клапанный механизм, обеспечивающий транспорт мочи только в одном направлении – из почки в мочевой пузырь. Ряд составляющих его образований в комплексном своём взаимодействии предотвращает ретроградный заброс мочи из мочевого пузыря в мочеточник и почку. Считают, что антирефлюксная защита почки осуществляется благодаря косому прохождению мочеточником стенки мочевого пузыря и наличию своеобразной заслонки, представляющей собой утолщение циркулярных мышечных волокон, которые достигают наибольшей толщины в интрамуральном отделе мочеточника [1]. Изменение угла впадения мочеточника в мочевой пузырь при его сокращении препятствует пузырно-мочеточниковому рефлюксу (ПМР) [10]. Наличие «муфты» (фасции Вальдейера), сфинтероподобный эффект интравезикальной части мочеточника при сокращении его мышечных волокон, тесно переплетающихся с мышцами мочевого пузыря также препятствует ПМР [5,7]. Антирефлюксную функцию выполняет так называемая мышца Белла, «мышца, прижимающая мочеточник», кавернозоподобные образования терминального отдела мочеточника, при наполнении которых кровью возникает спастическое сокращение мочеточника [4,6]. И, наконец, внутрипузырный подслизистый отдел мочеточника, действующий как лепестковый клапан [8]. C. Gruber [8] при наполнении мочевого пузыря у мёртвых животных не обнаруживал ПМР. Измерение внутрипузырного давления при цистографии у больных показало, что при давлении до 14 см вод. ст. ПМР не обнаруживался. При внутрипузырном давлении 24 см вод. ст. ПМР возникал у всех больных. В эксперименте на кроликах было установлено, что при создании давления в мочевом пузыре 14 см. вод. ст. ПМР наблюдается у 63% животных, а при давлении 29 см. вод. ст. – у 100%.

Таким образом, уродинамические обстоятельства возникновения ПМР недостаточно ясны, не определена степень важности различных компонентов антирефлюксной защиты верхних мочевых путей.

Материал и методы. Исследование проведено на трупах 45 людей, умерших от различных заболеваний в возрасте от 0 (мёртворожденные) до 82 лет. Детей было 25 (мальчиков – 13, девочек – 12). Взрослых – 20 (женщин – 11, мужчин – 9). Дети по возрасту распределились следующим образом: от 0 до 1 года – 17, от 2 до 5 лет – 4, от 15 до 18 лет - 4. Причиной их смерти явились: антенатальная смерть плода (10), интранатальная смерть плода (7), грипп, пневмония (1), травмы (3), хронический пиелонефрит, обусловленный двусторонним ПМР (4). Причина смерти взрослых – инфаркт миокарда, рак, мозговой инсульт, хроническая почечная недостаточность (ХПН), обусловленная хроническим гломерулонефритом, пневмония, перитонит.

Во время аутопсии выделялись обе почки. Мочеточники пересекались в прилоханочном отделе и брались на держалки. По уретре в мочевой пузырь проводился резиновый катетер, соединённый с водяным манометром. Мочевой пузырь через катетер наполнялся водой, обильно закрашенной метиленовой синькой. Введением воды при помощи шприца Жане поэтапно внутрипузырное давление взрослым доводилось до 80 см водного столба, детям до 60 см водного столба. В зависимости от возраста для этого было необходимо от 100 до 700 мл воды. Отмечалась величина внутрипузырного давления, при котором из пересечённых мочеточников выделялась окрашенная синькой вода. При наличии в морге рентгеновского аппарата выполнялась цистография. На этом первый этап исследования заканчивался и уретральный катетер удалялся. Затем обнажался мочевой пузырь, вскрывался по передней стенке и визуально определялись устья мочеточников. В просвет пересечённого проксимального отдела мочеточника вставлялась стеклянная канюля, сообщающаяся с водяным манометром. По трубке антеградно в мочеточник при помощи шприца нагнеталась окрашенная вода. Отмечалось давление, при котором первые порции окрашенной воды выделялись в мочевой пузырь. На следующем этапе исследования в устье мочеточника на глубину 2 – 3 мм вставлялась стеклянная канюля, присоединённая резиновой трубкой к водяному манометру. При нагнетании жидкости ретроградно по мочеточнику отмечалось давление, при котором окрашенная вода появлялась из пересечённого проксимального его отдела. В 5 случаях после этого этапа исследования иссекалась вся передняя стенка подслизистого внутрипузырного отдела мочеточника с одной стороны, с другой стороны иссекалась половина её длины. Стенка мочевого пузыря герметично ушивалась, через уретральный катетер вводилась окрашенная жидкость до 80 см водного столба и отмечалось давление, при котором окрашенная вода выделялась из пересечённых проксимальных отделов мочеточников.

Кроме гидродинамических исследований измерялась ширина устья мочеточника и длина его подслизистого отдела в мм.

Результаты и обсуждение. В 41 случае при поэтапном введении в мочевой пузырь жидкости до 80 см водного столба выделения её из пересечённого проксимального отдела мочеточника не обнаружено. Ширина устья и длина подслизистого отдела мочеточника в этих наблюдениях соответствовали возрастным нормам. При введении жидкости через канюлю по мочеточнику антеградно и ретроградно свободное её прохождение отмечено при давлении 3–4 см водного столба. Выполненная цистография подтвердила отсутствие пузырно-мочеточникового рефлюкса.

В 4 наблюдениях (больные, погибшие от ХПН, обусловленной двусторонним ПМР 5 степени со сифоноподобными перегибами мочеточника) выделение окрашенной жидкости из пересечённых проксимальных отделов мочеточников отмечено при создании в мочевом пузыре давления, не превышающего 5–10 см водного столба. Через канюлю антеградно свободный ток жидкости в мочевой пузырь наблюдался при более низком давлении (3–4 см водного столба). Устья мочеточников зияли, ширина их составляла 6–8 мм, подслизистый отдел мочеточника практически отсутствовал.

Не вызывает сомнения участие в антирефлюксном механизме активного и пассивного компонентов. Проведенные исследования позволяют утверждать, что передняя стенка подслизистого отдела мочеточника, выполняющая роль пассивного лепесткового клапана, у человека имеет значительные компенсаторные возможности и выдерживает высокую гидродинамическую нагрузку. Создание Homo erectus и трансформация его в Homo sapiens предопределила новые условия уродинамики как верхних, так и нижних мочевых путей. Вертикальное положение, произвольная задержка мочеиспускания – основные факторы, создающие новые уродинамические взаимоотношения системы «почки – мочевой пузырь» человека в отличие от животных. Повышение произвольного внутрипузырного давления также предопределяло совершенствование антирефлюксного механизма. Идеальные клапанные системы сердца, илеоцекального угла, выдерживающие высокую внутриполостную нагрузку, являются простейшим и не требующим энергетических затрат антирефлюксным механизмом. Антирефлюксный аппарат мочеточниково-пузырного соединения человека полностью соответствует этим условиям и назначению. При любых вариациях уродинамики нижних мочевых путей пассивный компонент антирефлюксного аппарата остаётся самым надёжным и определяет адекватные уродинамические взаимоотношения между почечной лоханкой и мочевым пузырём. Давление свободного тока жидкости в системе мочеточник – мочевой пузырь составляет 4-6 см водного столба.

Уродинамические исследования и представленная картина позволили нам сделать вывод о том, что сифоноподобный перегиб тазового отдела мочеточника, накапливая мочу в своём нижнем сегменте, изменяет угол наклона мочеточника в месте перехода в верхний сегмент «сифона». Это затрудняет ретроградный ток мочи и не препятствует антеградному её току, то есть, исполняет роль своеобразного клапана, предохраняющего вышележащие мочевые пути и почку от высокого внутриполостного давления, а при ПМР - ещё от мощного гидродинамического удара в момент акта мочеиспускания.

Лепестковый клапан – есть морфологически видимое и физиологически доказуемое структурно-функциональное составляющее звено единой системы мочевых путей.

Сифоноподобный перегиб прилоханочного отдела мочеточника, очевидно, является последним пассивным клапанным механизмом мочеточника, предохраняющим почку от высокого внутриполостного давления.

Сопротивление стенки мочеточника ретроградному току жидкости также является фактором, снижающим силу ретроградного динамического удара мочи. Представленные морфологические структуры составляют общий адаптационный механизм верхних мочевых путей, уменьшающий повреждающее действие высокого внутрипузырного давления на почку.

Таким образом, антирефлюксная защита мочевых путей человека включает как минимум шесть известных нам сегодня анатомических и функциональных элементов, регулирующих адекватные уродинамические взаимоотношения между почкой и мочевым пузырём.

Это: 1) лепестковый клапан внутрипузырного отдела мочеточника, 2) интрамуральный отдел мочеточ-

ника, зависящий от толщины стенки мочевого пузыря и угла вхождения мочеточника в мочевой пузырь, 3) юкставезикальный отдел мочеточника, ограниченный влагалищем Вальдейера, 4) сифоноподобные изгибы в тазовом и прилоханочном отделах мочеточника при уже возникшем ПМР, 5) сопротивление мочеточниковой стенки ретроградному току мочи, 6) внутрилоханочное и внутримочеточниковое давление, противодействующее ретроградному току мочи из мочевого пузыря в почку.

Все антирефлюксные операции предполагают воссоздание подобия нормального антирефлюксного аппарата и формируют подобие лепесткового клапана мочеточника, используя для этого до 3–4 см его дистального отдела. При этом следует помнить, что использование резекционных методов антирефлюксных операций уничтожает большинство анатомических структур, составляющих активный функциональный компонент антирефлюксного механизма.

Заключение. Всё вышеизложенное позволяет считать наиболее перспективными антирефлюксные операции, предполагающие воссоздание пассивного компонента замыкательного механизма и максимальное сохранение функциональных компонентов его активной составляющей.

Литература

1. Бакунц, С.А. Вопросы физиологии мочеточников / С.А. Бакунц. - Л: Наука, 1970.
2. Витебский, Я.Д. Клапанные анастомозы в хирургии пищеварительного тракта / Я.Д. Витебский. - М: Медицина, 1988.
3. Колесников, Л.Л. Сфинктерный аппарат человека / Л.Л. Колесников. - Санкт-Петербург, 2000.
4. Кузнецов, П.Ф. Комплексное изучение мочеточниково-пузырного сегмента / П.Ф. Кузнецов // Тезисы 11 Всесоюзн. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. – Минск. - 1981. – С. 222-223.
5. Лопаткин, Н.А. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачёв. - М: Медицина, 1990.
6. Пытель, Ю.А. Мышца, прижимающая мочеточник, и её роль в замыкательном механизме мочеточниково-пузырного сегмента / Ю.А. Пытель, А.З. Винаров, В.Я. Бочаров // Урол. и нефрол. – 1990. - № 3. – С. 59-62.
7. Beurton, D. Embryologie – Anatomie – Physiologie de l`ureter normale / D. Beurton // J. Urol. – 1983. - Vol. 89, № 6. – P. 385-393.
8. Gruber, C.M. Study of the intra-vesicale ureter in main / C.M. Gruber // J. Urol. – 1930 - Vol. 22. - P. 367.
9. Hauri, D. Das Trigonum / D. Hauri // Urol. Ausg. – 1983. - Vol. 22, № 6. – P. 425-430.
10. Hutch, I.A. Theory maturation on the intravesical ureter / I.A. Hutch // J. Urol. – 1961. – Vol. 86. – P. 534-538.

К ВОПРОСУ АНТИРЕФЛЮКСНОГО МЕХАНИЗМА МОЧЕТОЧНИКОВО-ПУЗЫРНОГОГО СОЕДИНЕНИЯ

П.И. ЧУМАКОВ

Была изучена степень пассивной гидродинамической защиты мочеточниково-пузырного соединения в норме и при пузырно-мочеточниковом рефлюксе на трупах 45 людей, умерших от различных заболеваний в возрасте от 0 (мёртворожденные) до 82 лет. На аутопсии при заполнении мочевого пузыря водой определялась пассивная антирефлюксная защита мочеточниково-пузырного соединения при низком и высоком внутрипузырном давлении. Исследование дополнялось цистографией.

Оказалось, что при нормально сформированном мочеточниково-пузырном соустье повышение давления в мочевом пузыре трупа человека до 80 см водного столба не вызывает пузырно-мочеточникового рефлюкса. Высказано предположение, что основным компонентом антирефлюксной функции пузырно-мочеточникового соустья является пассивная защита клапаном. Перспективны антирефлюксные операции, максимально сохраняющие анатомическую и функциональную целостность пузырно-мочеточникового соустья.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковое соединение, антирефлюксный механизм

TO THE PROBLEM OF ANTIREFLUX MECHANISM OF VESICOURETERAL FISTULA

P.I. TCHUMAKOV

Post-mortem examination of 45 people died of various diseases in the age of 0 (deadborn) – 82 years was performed to assess the degree of passive hydrodynamical protection of vesicoureteral connection. Autopsy revealed passive antireflux protection at low and high intravesical pressure. The results of cystography were also obtained.

Eumorphic vesicoureteral fistula prevents vesicoureteral reflux if intravesical pressure is considerably increased. It was supposed that antireflux function of vesicoureteral connection is based on the passive protection by the valve. Antireflux operations saving anatomic and functional integrity of vesicoureteral connection holds much promise.

Key words: vesicoureteral fistula, antireflux mechanism

© Коллектив авторов, 2007
УДК 616-036.22(-32)

ОСНОВНЫЕ ГЛОБАЛЬНЫЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАЗВИТИИ ЭПИДЕМИИ ВИЧ/СПИДА В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

Н.Г. Филоненко[1], В.Я. Горбунков[2], В.И. Савенко[1], В.А. Попов[1]
[1]Ставропольский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями
[2]Министерство здравоохранения Ставропольского края

В последние годы наметились обнадеживающие результаты глобальных усилий по борьбе с эпидемией СПИДа, в том числе растущий доступ к эффективным программам лечения и профилактики. Несмотря на это число людей, живущих с ВИЧ, продолжает расти, как и увеличивается количество смертей в связи со СПИДом. Общее число людей, живущих с ВИЧ в 2006 году, составило 39,5 миллионов. В 2006 году впервые были инфицированы ВИЧ 4,3 млн. человек, умерло от СПИДа - 2,9 млн. человек [3,6,9].

Во многих регионах мира новые случаи инфицирования ВИЧ в значительной степени сконцентрированы среди молодежи (в возрастной группе 15–24 лет). Среди взрослого населения (от 15 лет и старше) на молодежь в 2006 году пришлось 40% новых случаев ВИЧ-инфекции.

В каждом регионе мира стремительно увеличивается число женщин (15 лет и старше), инфицированных ВИЧ. В настоящее время насчитывается около 18 млн. зараженных женщин [1,8].

Центральная роль в распространении инфекции отводится лицам с высокой степенью риска (потребление инъекционных наркотиков, незащищенный коммерческий секс и незащищенный секс между мужчинами). Особенно это заметно по эпидемиям ВИЧ в Азии, Восточной Европе и Латинской Америке. По имеющимся у нас данным за 2005 год, в Восточной Европе и Центральной Азии 2 из 3 выявленных случаев ВИЧ-инфекции возникали в результате заражения при использовании нестерильного инъекционного инструментария во время введения наркотика. Половой путь инфицирования среди работников секс-бизнеса и их клиентов составляет 12% случаев ВИЧ-инфекции [1,11].

В то же время в Индии почти каждый второй случай (49%) ВИЧ-инфекции был зарегистрирован среди работников секс-бизнеса и их клиентов, и только 1 из 5 (22%) случаев инфекции отмечалось среди потребителей инъекционных наркотиков. Небольшая, но существенная часть ВИЧ-инфекций (5%) была зарегистрирована среди мужчин, практикующих секс с мужчинами.

В Латинской Америке, напротив, в 2005 году 1 из 4 (26%) случаев ВИЧ-инфекции отмечался среди мужчин, занимающихся сексом с мужчинами, а 19 % – среди потребителей инъекционных наркотиков. Хотя распространенность ВИЧ среди работников секс-бизнеса в этом регионе относительно низкая, на них и их клиентов приходится примерно 1 из 6 (17%) случаев ВИЧ-инфекции.

В Южной и Юго-Восточной Азии почти каждый второй случай (41%) ВИЧ-инфекции был зарегистрирован среди работников секс-бизнеса и их клиентов, и только 1 из 5 (22%) случаев инфекции отмечалось среди потребителей инъекционных наркотиков. Относительно небольшое количество случаев ВИЧ-инфекции (5%) было зарегистрировано среди мужчин, практикующих секс с мужчинами [17].

В Восточной Европе и Центральной Азии число людей, живущих с ВИЧ, составило 1,7 млн. человек. В 2006 году число впервые ВИЧ-инфицированных достигло 270 000 человек. Таким образом, меньше чем за 10 лет число ВИЧ-инфицированных выросло более чем в 20 раз. Хотя уровень вновь зарегистрированных случаев инфекции несколько стабилизировался после резкого роста, наблюдавшегося в 2001 году [7,11]. Почти одну треть впервые диагностированных случаев ВИЧ-инфекции в этом регионе составляют молодые люди в возрасте 15-24 лет.

На Российскую Федерацию и Украину приходится около 90 % случаев ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии, где использование зараженного инъекционного инструментария для употребления наркотиков остается основным путем передачи ВИЧ [4].

По мере распространения эпидемии все большее количество людей заболевают и умирают от болезней, обусловленных ВИЧ. Темпы расширения доступа к антиретровирусной терапии пока невысоки. К середине 2006 года в этом регионе антиретровирусную терапию получали менее 24 000 человек – 13 % от 190 000 человек, которые по оценкам нуждаются в этих препаратах [9].

Эпидемия ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации продолжает развиваться. В настоящее время она находится в состоянии концентрированной эпидемии, сосредоточенной в основном в нескольких группах риска. При этом отмечается опасная тенденция выхода инфекции за пределы этих групп. Общее число зарегистрированных носителей ВИЧ в стране превысило 370 тысяч. За 2006 год было выявлено 32307 новых случаев заражения, (в 2005 году – 30876 человек). Показатель заболеваемости в 2006 году на 5% больше, чем в 2005 году [1,12].

Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех регионах Российской Федерации. Однако уровень распространения различный: 60% всех зарегистрированных случаев ВИЧ сконцентрированы в 13 субъектах РФ. В каждом из этих самых неблагополучных субъектов зарегистрировано от 10 до 30 тысяч ВИЧ-инфицированных граждан России – это Санкт-Петербург, Свердловская область, Московская область, Москва, Самарская область, Иркутская, Челябинская, Оренбургская, Ленинградская и другие. Почти все ВИЧ-инфицированные в России являются людьми трудоспособного и репродуктивного возраста: более 70% из них молодые люди в возрасте от 15 до 39 лет [5,7,10].

Около двух тысяч человек имеют установленный диагноз СПИД. От этой инфекции в стране умерло более 10 тыс. человек, что примерно составило 3% от общего числа зараженных.

Как известно, Россия столкнулась с проблемой ВИЧ/СПИДа несколько позже, чем другие развитые страны, но уже лидирует в Европе по темпам распространения этой опасной инфекции. Причем, по мнению специалистов, Россия вступила в новый этап распространения ВИЧ-инфекции. Еще несколько лет назад почти 90% вновь заразившихся составляли так называемые «шприцевые» наркоманы. Сегодня инъекционный путь при употреблении наркотиков еще преобладает, но он снизился до 68%. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД, россияне все чаще стали заражаться при половых контактах. Среди лиц с установленными факторами риска заражения в 2005 году инфицировавшиеся при гетеросексуальных половых контактах составили 32%, и в 2006 году эта тенденция сохранилась.

Половым путем заразилось в 2 раза больше женщин, чем мужчин. Продолжающееся увеличение числа зараженных ВИЧ женщин является неблагоприятным фактором, отмеченным в последние годы. Так, в 2005 году среди впервые зарегистрированных ВИЧ-инфицированных доля женщин составила более 43%, в 2006 году – 44%, а в 2003 году она равнялась 38%. Всего в России зарегистрировано более 110 тысяч женщин, живущих с ВИЧ. Статистика 2006 года свидетельствует о преобладании почти в 3 раза числа новых случаев ВИЧ-инфекции среди девушек (899 девушек/379 юношей). В возрастной группе 20-30 лет соотношение вновь выявленных в 2006 году случаев ВИЧ-инфекции среди мужчин и женщин составило 1:1. Одним из наиболее значимых факторов в феминизации эпидемии ВИЧ/СПИДа продолжает оставаться секс-бизнес (секс, наркотики, инфекции, передающиеся половым путем, гепатиты, ВИЧ, отсутствие регистрации и медицинских полисов, несвоевременное обращение в медицинские учреждения) [2,16,17].

Таким образом, можно констатировать факт, что в России эпидемия ВИЧ-инфекции имеет молодое женское лицо.

Соответственно ежегодно увеличивается количество ВИЧ-инфицированных беременных. На начало 2007 года более 1000 детей инфицированы ВИЧ при перинатальном контакте от матери. Более 17 тысяч детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями, находятся на диспансерном наблюдении до установления диагноза. В связи с этим проблема организации и проведения химиопрофилактики матери в период беременности, во время родов и новорожденному остается одной из наиболее острых. Несмотря на то, что уровень передачи ВИЧ от инфицированных матерей детям к 2005 году снизился почти вдвое по сравнению с 2001 г. (с 19,4 % до 10,8 %), он все еще остается недопустимо высоким.

На фоне развития эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации Ставропольский край относится к регионам с низким уровнем распространения ВИЧ-инфекции [8,16].

Показатель распространенности (кумулятивное число случаев ВИЧ-инфекции в расчете на 100 тысяч населения) по краю составил 17,5. Это в 14 раз ниже, чем по России (244,4) и в 4 раза ниже, чем по Южному Федеральному округу (69,5). Ставропольский край занимает 12 место среди 13 административных территорий Южного округа по показателю распространенности инфекции [14].

Первые случаи ВИЧ-инфекции в Ставропольском крае были выявлены в 1987 году среди иностранных студентов, которые сразу же были депортированы [12,16].

В 1989-90 годах в детской краевой больнице была зарегистрирована внутрибольничная вспышка ВИЧ-инфекции.

За 6 лет – с 1991 по 1996 год в крае было выявлено всего 3 случая ВИЧ-инфекции. С 1996 по 1999 год регистрировалось с непрерывным нарастанием от 4 до 38 случаев ежегодно [16].

С 2000 года начался значительный подъем заболеваемости: было зарегистрировано 138 случаев, в 2001 году 203 случая (максимальное количество). В последующие годы произошел некоторый спад заболеваемости.

Несмотря на то, что темпы развития эпидемии на территории края в последние годы удается сдерживать, ситуация по ВИЧ/СПИДу продолжает ухудшаться. На конец 2006 года в целом выявлено 938 ВИЧ-инфицированных. Из них 96% это граждане России, 4% – иностранные граждане (Украина, Армения, Грузия и т.д.). 474 ВИЧ-инфицированных имеют регистрацию в Ставропольском крае. Случаи ВИЧ-инфекции выявлены на 31 из 33 административных территорий.

При этом более половины случаев (55%) выявлены в регионе Кавказских Минеральных Вод.

В последние 4 года (2003-2006) наметилась стабилизация в течении эпидемического процесса. Абсолютное число выявленных ВИЧ-инфицированных составило в 2003 г. – 98 человек, в 2004 г. – 91, в 2005 г. – 94, в 2006 г. – 94 человека. Показатели заболеваемости не превышали значения 3,3-3,6 на 100 тысяч населения. При этом ежегодное число случаев инфицирования ВИЧ среди местных жителей стало превалировать в общем показателе зараженных, выявленных на территории края. Так, заболеваемость среди местных жителей в 2006 году по сравнению с 2005 увеличилась на 19%. В итоге в 2006 году из общего количества выявленных на территории края ВИЧ-инфицированных (938 чел.) местное население составило 50,5% (474 чел.), а 49,5% (464 чел.) – это лица, прибывшие из различных регионов страны, иностранные граждане, лица без определенного места жительства и т.д. [15,16].

Наиболее активно вовлеченна в эпидемию ВИЧ/СПИДа группа молодых людей 20–30 лет (38%).

Как в целом по России, так и в Ставропольском крае волна наркотического пути инфицирования ВИЧ снижается, увеличивается количество случаев передачи вируса половым путем. Удельный вес заразившихся при гетеросексуальных контактах в последние годы значительно повысился и составил в 2006 году 56%. В связи с тем, что мужчины представляют значительно большую, чем женщины, опасность для сексуального партнера в силу своих физиологических особенностей рост полового пути передачи влечет за собой увеличение доли женщин среди ВИЧ-инфицированных. Соотношение ВИЧ-инфицированных женщин и мужчин, выявленных в крае в 2005 – 2006 годах, составило 1 : 1,6, тогда как в 2000 году это соотношение было представлено как 1 : 4,2 [13].

От инфицированных матерей в крае за весь период регистрации ВИЧ-инфекции родилось 37 детей. Причем за последние 5 лет (2002-2006) родился 31 ребенок. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен у 6 детей. По поводу перинатального контакта по ВИЧ-инфекции наблюдается 10 детей.

Значительное беспокойство в последние годы в стране вызывают последствия взаимодействия эпидемии ВИЧ-инфекции и туберкулеза, которые могут быть катастрофическими для населения России. Специалисты в области туберкулеза считают, что одну треть роста случаев этого заболевания за последние 5 лет можно отнести за счет ВИЧ/СПИДа. В крае за последние годы наблюдалось 33 человека с коинфекцией туберкулез/ВИЧ. Растет число случаев внелегочного и генерализованного туберкулеза. Лечение таких больных сложное, а прогноз, как правило, неблагоприятный.

С января 1987 по декабрь 2006 года в России умерло более 14000 ВИЧ-инфицированных. В Ставропольском крае за весь период регистрации умерло 83 инфицированных ВИЧ человека, из них 10 детей, что составило 17,5 % от общего числа зараженных местных жителей. В большинстве случаев причиной смерти послужило прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции и развитие СПИД-индикаторной патологии, в том числе туберкулеза [14].

Согласно «Декларации ООН о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом» надежды на скорую и полную победу признаны несостоятельными. ВИЧ характеризуется высокой степенью генетической и антигенной изменчивости. Более реалистичным признается подход, направленный на сдерживание распространения инфекции. Принятие срочных комплексных и устойчивых мер по предотвращению разрушительного характера эпидемии расценивается как насущная потребность мирового сообщества.

По прогнозам экспертов Минздравсоцразвития РФ, в случае отсутствия эффективных профилактических мероприятий и лечения ВИЧ-инфекции количество инфицированных ВИЧ в России к 2025 году может достигнуть 19 млн. человек. При этом численность населения страны вследствие эпидемии сократится до 120 млн. человек. В свою очередь это приведет к снижению численности трудоспособного населения [4,9].

Отчетливо осознавая масштабы угрозы эпидемии ВИЧ/СПИДа и ее потенциальные последствия, правительство России уделяет этой проблеме большое внимание.

В соответствии с посланием Президента Российской Федерации Федеральному Собранию РФ 25 апреля 2005 года о повышении доступности и качества медицинской помощи разработан приоритетный национальный проект в сфере здравоохранения на 2006–2007 годы «Здоровье». Одним из разделов этого проекта является блок «Профилактика ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявление и лечение больных ВИЧ» [16].

Проектом предусмотрены значительные ассигнования на эти цели – 3,1 миллиард рублей на 2006 год и более 7 миллиардов рублей – на 2007 год.

В 2006 году число лиц, нуждающихся в лечении, составило по стране более 15 тысяч человек, в 2007 году – 30 тысяч. Планируется провести химиопрофилактику вертикальной передачи ВИЧ 7 тысячам пар «мать-дитя». Предполагается, что этот проект позволит обеспечить лекарственными препаратами всех нуждающихся в лечении ВИЧ/СПИД больных, начинать лечение на ранних стадиях и тем самым продлить трудоспособный период жизни.

В рамках реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения за 2006 год в край в необходимом количестве поставлены диагностические тест-системы для скрининга на ВИЧ-инфекцию и антиретровирусные препараты для лечения (1313 наборов и 2175 упаковок АРВП на сумму 13,6 млн. рублей).

В Ставропольском крае в 2006 году обследовано на ВИЧ-инфекцию 232,9 тыс. человек и обеспечено лечение 50 больных ВИЧ/СПИДом. В 2007 году планируется обследовать 270 тысяч человек и обеспечить лечение 80 больных [16].

В процесс оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным будет вовлечено большое число медицинских работников: инфекционистов, психологов, психотерапевтов, социальных работников, других специалистов. Однако эти усилия могут быть эффективно реализованы только в случае успешной мобилизации как государственных институтов, так и общественных и частных структур, а также всего российского общества.

Литература

1. Ардатова, Л.В. подтверждение актуализации полового пути ВИЧ-инфицирования / Л.В.Ардатова // СПИД, рак и общественное здоровье: материалы 15 междунар.науч. конф.- Санкт-Петербург. -2006.-Т. 10, №2.-С. 7-10.
2. Дементьева, Л.Н. Роль общественных организаций в профилактике ВИЧ-инфекции в России / Л.Н. Дементьева.- «Микробиология, Эпидемиология, иммунология», - Москва.-1999. - С. 114-116.
3. Ильяш, К.С. ВИЧ: борьба со смертью или страхом?/ К.С. Ильяш.- Москва, 2005. - С. 52-55.
4. Онищенко, Г.Г. Нам нужна очень серьезная информационно-пропагандисткая деятельность / Г.Г. Онищенко // Круглый стол – Москва, 2003.- № 6. - С. 44-46.
5. Онищенко, Г.Г. Основные направления деятельности по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации / Г.Г.Онищенко // Иммунология. – Москва.- 2006 - № 6. - С. 356-361.
6. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция / В.В.Покровский, Н.Н. Ладная // Информационный бюллетень.- Москва, 2007.- №29.- С. 5-19.
7. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / В.В. Покровский. - Москва, 2006. – 111с.
8. Покровский, В.В. Когда наступит перелом в борьбе с ВИЧ/СПИДом? / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – Москва. – 2006. -№ 6. - С. 4-9.
9. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение / В.В. Покровский.- Москва, 2003. – С.3-5.
10. Покровский, В.В. Обучение населения по-прежнему остается приоритетной задачей / В.В.Покровский // Круглый стол.- 2003. - № 6. - С. 51-55.
11. Покровский, В.В. Эпидемия ВИЧ/СПИДа в России: тенденции, уроки, основные проблемы и возможности для расширения ответных действий / В.В.Покровский // 16 междунар. конф. по СПИДу. – Торонто, 2006.
12. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение / А.Г. Рахманова. - Санкт-Петербург, 2000.- С.209-211.
13. Скворцов, Н.Г. Общественное здоровье, стигматизация и социальный контроль / Н.Г. Скворцов // Матер. 15 междунар.науч.конф.- Санкт-Петербург, 2005.- Т. 9 -№3.- С. 76-77.
14. Саухат, С.Р. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Южном федеральном округе (ЮФО) России / С.Р. Саухат, Я.В. Моргачева // Информационный бюллетень. – 2006. - № 50. – С.18-19.
15. Таишева, Л.М.- Комплексный подход в реализации программ профилактики ВИЧ-инфекции на региональном уровне/ Л.М. Таишева // Круглый стол. – 2007. - № 1. - С. 3-5.
16. Филоненко, Н.Г. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Ставропольском крае в 2006 году / Н.Г. Филоненко, В.А. Попов // Информационный бюллетень. – Ставрополь, 2006. - № 1.- С. 1-4.
17. Хепфнер, К. СПИД. Медико-биологические и социальные аспекты болезни / К.Хепфнер.- Москва, 1992. –С. 9-11.

ОСНОВНЫЕ ГЛОБАЛЬНЫЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАЗВИТИИ ЭПИДЕМИИ ВИЧ/СПИДА В СТАВОПОЛЬСКОМ КРАЕ

Н.Г. Филоненко, В.Я. Горбунков, В.И. Савенко, В.А. Попов

В статье представлены документальные данные о распространенности, заболеваемости и исходах ВИЧ-инфекции у жителей Ставропольского края. Показаны современные тенденции путей распространения инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, заболеваемость, региональные особенности

THE BASIC GLOBAL AND REGIONAL TENDENCIES IN PROPAGATION OF HIV/AIDS EPIDEMY IN STAVOPOL REGION

Filonenko N.G., Gorbunkov V.J., Savenko V.I., Popov B.A.

The article presents documentary data about prevalence, morbidity and outcomes of a HIV-infection in population Stavropol region. Modern ways of infection contagion are shown.

Key words: HIV-infection, morbidity, regional features

© П.В. Корой, А.В. Ягода, 2007
УДК 616.155.2:616.36 (048.8)

ТРОМБОЦИТЫ КАК ИНДИКАТОРЫ ПЕЧЕНОЧНОГО ФИБРОГЕНЕЗА

П.В. Корой, А.В. Ягода
Ставропольская государственная медицинская академия

Фиброз и цирроз печени являются результатом повышенной аккумуляции внеклеточного матрикса [69], изменяющей функцию печени путем нарушения взаимосвязей между метаболизмом гепатоцитов и сосудистым руслом. Дисбаланс двух динамических процессов – фиброгенеза и фибролиза приводит к печеночному фиброзу. Активированные звездчатые клетки и миофибробласты стимулируют фиброгенез посредством избыточной продукции молекул внеклеточного матрикса, снижения экспрессии тканевых металлопротеиназ и повышения синтеза тканевых ингибиторов металлопротеиназ [33, 69].

Даже выраженный фиброз или цирроз печени потенциально обратимы, если их причины, например вирусная инфекция, исчезают и имеется время для восстановления функции органа [11, 65, 82]. Кроме того, растущее число полиморфных генов может затормозить или ускорить развитие печеночного фиброза [12, 30, 39, 54, 84, 86]. Этот генетический полиморфизм составляет высокий индивидуальный риск развития далеко зашедшего фиброза печени.

Определение экспрессии фиброза при хроническом вирусном гепатите является важной задачей, так как быстрое прогрессирование процесса приводит к развитию цирротической трансформации в течение 20 лет у одной трети больных [27]. Кроме того, уточнение стадии гепатита принципиально важно для определения показаний к проведению противовирусной терапии с учетом международных рекомендаций по лечению хронического вирусного гепатита С [71].

Биопсия печени пока остается золотым стандартом для оценки выраженности фиброза печени, определения тяжести заболевания и принятия решения о проведении противовирусной терапии [20, 25, 62, 71]. Однако печеночная биопсия является инвазивной, дорогой процедурой и связана хотя с редкими, но потенциально угрожающими жизни осложнениями, такими, в частности, как кровотечение. [20, 25, 63, 71].

Кроме того, точность гистологического исследования как эталона оценки фиброза также подвергается сомнению [14, 67, 71, 73]. Последние исследования демонстрируют наличие большого количества ошибок метода не только при заболеваниях печени с высокой степенью внутрипеченочной гетерогенности (билиарный фиброз), но также у пациентов с фиброзом и воспалением, вызванными алкоголем и HCV-инфекцией. Имеются данные, что даже при правильном выполнении биопсии печени и корректной интерпретации результатов морфологом имеет место до 20% ошибок в определении стадии болезни [9]. P. Bedossa и соавт. [14], используя METAVIR систему, показали, что применение только 65% 15-миллиметровых биопсий (в настоящее время рекомендуемый размер) и 75% 25-миллиметровых биопсий привело к правильной оценке стадии заболевания. Найдены также различия по крайней мере на одну стадию фиброза между биоптатами, взятыми из правой и левой долей печени у 33% пациентов [67], или на одну стадию фиброза между 2 биоптатами печени по 15 мм, взятыми в одном и том же участке пункции у 45% пациентов [73].

Эти результаты подчеркивают потребность в точных неинвазивных методах измерения степени фибротических изменений в печени. Поэтому ряд исследователей направили свои усилия на развитие именно таких методов оценки прогрессии фиброза с использованием биохимических маркеров, методов визуализации и др. [25, 62, 63, 71].

Идеальный неинвазивный маркер фиброза печени должен быть гепатоспецифичным, легким в исполнении, надежным и недорогим. Он также должен быть точным не только для определения фиброза печени, но и контроля прогрессирования болезни, эффективности противовирусной терапии [25].

Для неинвазивной диагностики фиброза печени предложено значительное количество сывороточных маркеров, в частности при хроническом вирусном гепатите С [10]. К ним относятся гиалуроновая кислота, проколлаген-III-пептид, ламинин, коллаген IV типа, металлопротеиназы, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, трансформирующий фактор роста-β1, протромбиновый индекс и другие [10, 17, 24, 55, 59]. Ограничением этих маркеров является то, что они не являются гепатоспецифичными и могут изменяться под влиянием их клиренса и экскреции [25].

Методы визуализации также находят применение в диагностике фиброза печени, однако имеют низкую чувствительность и специфичность [25]. Ультразву-

ковое исследование печени может использоваться для этих целей, но его результаты зависят от квалификации врача. Кроме того, чувствительность этой визуализирующей методики может быть более 90% только для выявления цирроза печени [25]. Напротив, негомогенность структуры печени, определяемая при ультрасонографии, не связана со стадией фиброза, а изменения эхогенности печени скорее характеризуют степень жировой инфильтрации [53].

Недавно в качестве нового неинвазивного метода оценки выраженности фиброза была предложена эластография. Однако для уточнения возможности применения фиброскана при оценке стадии фиброза у пациентов, получающих антифибротическую терапию, необходимы дополнительные исследования [68].

В этом контексте был выполнен ряд работ, уточняющих место показателей тромбоцитов в неинвазивной диагностике печеночного фиброза. Получены данные о существенном различии в уровне тромбоцитов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при различной степени морфологической активности и стадии процесса [51].

С увеличением тяжести фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С отмечено уменьшение показателей тромбоцитов [36, 55]. По данным L.E. Adinolfi и соавт. [8], при хроническом вирусном гепатите также выявлена ассоциация между выраженностью фиброза и содержанием тромбоцитов в периферической крови. Максимальное количество клеток определялось при стадии 0-2, а минимальное – в случае стадии 4. Эти результаты не были зависимы от демографических или биохимических характеристик, некровоспалительной активности в печени [8]. Аналогичные данные были получены в исследовании E. Giannini и соавт. [35], которыми установлены более высокие значения кровяных пластинок (202±56x10^9/л) при начальных стадиях фиброза и более низкое их количество (146±48x10^9/л) при высокой выраженности фибротических изменений в печени.

Начиная с ранней стадии печеночного фиброза, содержание тромбоцитов в крови неуклонно снижается. Так, если в контроле уровень клеток был равным 245±73x10^9/л, при стадии 1 он составил 186±39x10^9/л, при стадии 2 – 160±58x10^9/л, а в случаях цирроза печени концентрация тромбоцитов была минимальной – 80±46x10^9/л [48].

При однофакторном анализе выявлена негативная корреляция между содержанием тромбоцитов в периферической крови, с одной стороны, и степенью фиброза и некровоспалительной активности у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В или С, с другой. Многофакторный анализ в обеих группах пациентов показал наличие подобной корреляции только для выраженности фиброза и уровня кровяных пластинок [47]. При HBV-ассоциированной патологии печени также выявлялась отрицательная корреляционная связь между количеством тромбоцитов и степенью фибротических изменений в печени [60]. Алкогольная болезнь печени при тяжелом фиброзе сочеталась с более низким уровнем тромбоцитов, чем в случаях минимального фиброза [80]. Полученные данные свидетельствуют, что изменение содержания тромбоцитов в крови может быть у пациентов с хронической патологией печени отражением динамики печеночного фиброза.

Независимыми показателями выраженности фиброза у больных хроническим вирусным гепатитом С являлись возраст, активность γ-глутамилтранспептидазы, протромбиновое время, уровень холестерина и содержание тромбоцитов в периферической крови [32]. Тромбоцитопения в случае морфологической картины цирроза печени определялась у 64% пациентов. При фиброзе, не достигающем степени цирроза, она регистрировалась только у 5,5% больных [13]. Использование уровня тромбоцитов, как полагают, позволяет правильно оценить тяжелый фиброз печени в 80,5% случаев и избежать биопсии печени у 68,9% пациентов с HCV-ассоциированной патологией печени [36]. При хроническом инфицировании HBV показатели тромбоцитов в совокупности с индексом массы тела, концентрацией альбумина и билирубина в сыворотке являются независимыми предикторами тяжелого фиброза или цирроза (стадия 3-6 по Ishak) [40]. При исключении тяжелого фиброза эти переменные имели отрицательную предсказательную ценность 92% [40].

Клиренс антипирина и содержание кровяных пластинок были более чувствительными для определения фибротической прогрессии, чем уровень альбумина и другие биохимические тесты [27]. Из трех клинических и шести биохимических параметров только количество тромбоцитов и концентрация сывороточных иммуноглобулинов независимо коррелировали с наличием HCV-ассоциированного цирроза, причем значения тромбоцитов менее 134x10^9/л имели стопроцентную специфичность [19].

По нашим данным, отмечено прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов при нарастании тяжести фибротических изменений в печени с минимальными значениями клеток в случаях цирротической трансформации. В отсутствии печеночного фиброза содержание кровяных пластинок в крови не отличалось от контроля. Содержание тромбоцитов негативно коррелировало со стадией фиброза печени (r_s= -0,57, p<0,05) (неопубликованные данные).

Показатели тромбоцитов, равные или превышающие 225x10^9/л, имели чувствительность 52%, специфичность 73,8% и диагностическую точность 62,2% в разграничении низких уровней фиброза от умеренного, тяжелого фиброза и цирроза (F0-1>F2-4). В то же время содержание клеток менее или равное 150x10^9/л показало при обнаружении цирроза печени (стадия F4 по Desmet) чувствительность 70%, специфичность 91,3% и точность 88,8% (неопубликованные данные).

По данным Y. Murawaki и соавт. [55], содержание тромбоцитов 160x10^9/л и менее имело диагностическую точность 70% в разграничении умеренного и тяжелого фиброза от отсутствия такового или минимального фиброза. В то же время уровень клеток, составляющий менее 140x10^9/л, обладал диагностической точностью 73%, специфичностью 90% и чувствительностью 51% в разграничении тяжелого фиброза и его отсутствия, а также минимального или умеренного фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [41, 55].

Отношение АсАТ/АлАТ более 1 и количество тромбоцитов менее 150x10^9/л показали при хроническом вирусном гепатите С чувствительность 85,6%, специфичность 90%, положительную предсказательную ценность 91,2% и отрицательную предсказательную ценность 83,4% для верификации третьей и четвертой

стадий фиброза печени [49]. В исследовании A. Pohl и соавт. [64] коэффициент АсАТ/АлАТ, равный или превышающий 1, и уровень тромбоцитов менее $150x10^9$/л имели в случаях HCV-ассоциированной патологии чувствительность несколько ниже (41,2%), а также специфичность 99,1%, положительную предсказательную ценность 93,1% и отрицательную предсказательную ценность 85,0% при обнаружении тяжелого фиброза и цирроза печени.

Использование данных соотношения АсАТ/АлАТ менее 1 и количества тромбоцитов более $150x10^9$/л для оценки стадии 0-2 фиброза печени на фоне хронического вирусного гепатита С характеризовалось чувствительностью 87,3%, специфичностью 60%, положительной предсказательной ценностью 87,3% и отрицательной предсказательной ценностью – 48% [49]. Вместе с тем A. Pohl и соавт. [64] сомневаются в том, что отмеченные выше параметры показателей АсАТ/АлАТ и тромбоцитов могут характеризовать стадию фиброза на фоне HCV-инфекции, а у больных хроническим вирусным гепатитом В для выявления тяжелого фиброза печени (стадии 3 и 4) колебания показателей в указанных пределах имели чувствительность 14,6%, специфичность 97,5%, положительную предсказательную ценность 66,7% и отрицательную предсказательную ценность 77,0% [60].

Чувствительностью 92% и специфичностью 87,5% в обнаружении цирроза печени обладало отношение сывороточной концентрации соединительнотканного фактора роста к уровню тромбоцитов равное 2,05 [38].

С клинической точки зрения неинвазивные маркеры фиброгенеза, в том числе тромбоциты, используемые изолированно, имеют ограниченную точность для верификации умеренного и тяжелого фиброза печени. Это обусловлено уровнем почечной экскреции или выделением с желчью, взаимосвязью с эндотелиальными клетками синусоидов печени, возможным вкладом других органов, обладающих высокой степенью продукции внеклеточного матрикса. Имеются данные о недостаточной прогностической ценности в отношении стадии фиброза одного показателя, и указывается на более высокое прогностическое значение минимум 3-4 маркеров, определяемых параллельно [70]. Ограничение возможности использования отдельных параметров для оценки фиброза печени привело к появлению алгоритмов или индексов, объединяющих результаты групп маркеров и существенно улучшающих их диагностическую ценность [25].

Одним из первых был предложен индекс Fibrotest, включающий пять переменных: общий билирубин, γ-глютамилтранспептидазу, гаптоглобин, α_2-макроглобулин и аполипопротеин A_1. Указывалось, что в случае применения этой модели можно было бы избежать биопсии у 46% пациентов с патологией печени [43]. Однако при использовании данного индекса необходимо помнить о возможности ложноположительных результатов, связанных с гемолизом (уменьшение гаптоглобина), синдромом Жильбера (увеличение концентрации билирубина) или ложноотрицательных результатов, вызванных воспалением (увеличение уровней гаптоглобина и α_2-макроглобулина) [66].

Существует ряд моделей неинвазивной диагностики фиброза печени, включающих показатели тромбоцитов. Так, X. Forns и соавт. [32] предложили модель, включающую возраст, активность γ-глутамилтранспептидазы, уровень холестерина и содержание тромбоцитов в периферической крови. При помощи этой комбинации показателей наличие существенного фиброза (F2-F4) может быть исключено с высокой точностью – отрицательная предсказательная ценность составляла 96% при значениях шкалы меньше 4,2. При значениях, равных или превышающих 6,9, верификация тяжелого фиброза по этой методике имела положительную предсказательную ценность 66%. Сделан вывод, что использование этих простых параметров позволяет лучше прогнозировать отсутствие существенного фиброза, и их применение у данной категории пациентов предпочтительнее биопсии [32]. Беспокойство по поводу абсолютной достоверности модели вызывает возможность воздействия сывороточных липидов на показатели индекса.

Другая модель неинвазивной диагностики фиброза печени – индекс APRI представляет собой отношение уровня АсАТ к содержанию тромбоцитов в периферической крови [81]. Индекс APRI более 0,4 имел стопроцентную чувствительность в идентификации выраженного фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С (счет Ishak более 2), а индекс APRI, равный 0,4, имел аналогичную отрицательную предсказательную ценность в исключении существенного печеночного фиброза [31]. По данным N.L. Snyder и соавт. [75], индекс APRI менее 0,42 обладал диагностической точностью 94% для верификации минимального или умеренного фиброза печени, при значениях, превышающих 1,2, точность метода выявления тяжелого фиброза печени составила 93%. Индекс APRI признан лучшим маркером, идентифицирующим цирроз печени (стадия 4) С-вирусной этиологии [59]. Опираясь на высокую диагностическую точность индекса APRI (более 94%), G. Sebastiani и соавт. [71] предложили использовать его как скрининговый тест в рамках алгоритма по выявлению фиброза, равного или превышающего 2 балла у больных хроническим вирусным гепатитом С.

При HBV-ассоциированной патологии печени шкала APRI продемонстрировала существенную корреляцию с фиброзом печени. Значение индекса шкалы, равное 1, имело чувствительность 71,2% и специфичность 70,3% в отношении диагностики фиброза 3-4 балла, а значения, равные 1,5, показали чувствительность 83,3% и специфичность 75% для выявления фиброза 4 балла (цирроза печени) [74].

На точность индекса APRI может оказывать влияние пол пациента. Так, у женщин с HCV-инфекцией после трансплантации печени индекс APRI более 1,4 имел 91% чувствительность и 75% специфичность в диагностике уровня фиброза выше 2 баллов. В то же время у больных мужского пола индекс APRI, превышающий 1,4, обладал чувствительностью несколько ниже (60%) и специфичностью 77% при верификации степени фиброза более 2 баллов [78].

У больных с алкогольным фиброзом печени индекс APRI демонстрировал низкую чувствительность и специфичность, которые составляли 13,2% и 77,6% соответственно [50]. Напротив, G. Vanbiervliet и соавт. [80] показали, что шкала APRI, равная 1,5, имеет чувствительность 50%, специфичность 78% и диагностическую точность 69% в разграничении минимального и тяжелого фиброза печени (F1 против F2-F4) при ал-

когольной болезни печени, что свидетельствует о его достаточной точности как маркера фиброза печени у данной категории пациентов.

Индекс APRI также находит применение в прогнозировании отдаленных результатов противовирусного лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Он показал высокую точность в определении риска смертности и развития гепатоцеллюлярной карциномы [87].

J. Berenguer и соавт. [16] предложили для диагностики фиброза печени у больных с коинфекцией HCV и HIV индексы HGM-1 (тромбоциты, уровень глюкозы и АсАТ) и HGM-2 (тромбоциты, международное нормализованное отношение, активность АсАТ и щелочной фосфатазы). Индекс HGM-1 более 0,848 был способен предсказать фиброз F2-F4 с точностью 91%. Значения индекса HGM-2, превышающие 0,598, идентифицировали фиброз F3-F4 с точностью 95%, а его показатели менее 0,138 исключали тяжелый фиброз и цирроз с точностью 96% [16].

Существует также индекс FIB4, представляющий собой отношение произведения возраста и АсАТ к произведению уровня тромбоцитов и АлАТ.

Наконец, появилась новая шкала FibroMeter V для идентификации фиброза печени вирусной этиологии, включающая такие переменные, как α2-макроглобулин, гиалуроновая кислота, АсАТ, АлАТ, билирубин, γ- глютамилтранспептидаза, тромбоциты, протромбиновый индекс. Диагностическая точность ее для оценки цирроза печени равна 100% [22]. Индекс FibroMeter A используется для выявления фиброза печени алкогольной этиологии (включает показатели α2-макроглобулина, гиалуроновой кислоты, тромбоцитов, протромбинового индекса) с точностью до 92% [22]. Шкала FibroMeter S (АсАТ, АлАТ, глюкоза, ферритин, тромбоциты) применяется для детекции фиброза печени при метаболических заболеваниях с точностью 91% [22]. Получены данные, что индекс FibroMeter имеет наибольшую точность (71%) в диагностике умеренного фиброза (стадия 2) и выше по сравнению со шкалами FIB4, Fibrotest, APRI и Forns у HCV и HIV-коинфицированных пациентов [21].

S. Islam и соавт. [45] предложили для определения цирроза при HCV-ассоциированной патологии использовать индекс GUCI, включающий показатели АсАТ, международного нормализованного отношения и тромбоцитов. Это индекс показал чувствительность 80%, специфичность 78%, негативную предсказательную ценность 97% и положительную предсказательную ценность 31% [45].

Имеются доказательства предикторной роли кровяных пластинок в прогрессировании фиброгенеза. Так, в исследовании I. Cirera и соавт. [26] при длительном наблюдении (8,1±1,3 лет) нон-респондеров противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С прогрессирование фиброза установлено в 62% случаев, развитие цирроза у 32% и возникновение гепатоцеллюлярной карциномы – у 13% больных. Независимыми переменными, связанными с прогрессией фиброза, были содержание тромбоцитов в периферической крови и выраженность стеатоза в первом тканевом биоптате [26].

При хроническом вирусном гепатите С установлена связь с динамикой фиброза печени таких показателей, как клиренс антипирина и количество тромбоцитов. При этом отрицательная предсказательная ценность для клиренса антипирина составила 85%, для уровня тромбоцитов – 89%, а положительная предсказательная ценность 48% и 91% соответственно [27]. Вместе с тем рутинные печеночные тесты (альбумин, билирубин, протромбиновое время) не коррелировали с прогрессированием фиброзных изменений в органе [27].

Показатели тромбоцитов, наряду с протромбиновым временем, были независимым предиктором развития фиброза у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом после трансплантации печени [15].

Как уже отмечалось, изменение количества тромбоцитов в периферической крови при хронических вирусных заболеваниях печени может быть связано не только с печеночным фиброзом, но и обусловливаться прямым влиянием вирусов на тромбоцитопоэз, нарушением продукции тромбопоэтина и повышением уровня антитромбоцитарных антител. В этом контексте ряд исследователей уточняли взаимосвязь с процессами фиброгенеза печени маркеров функциональной активности тромбоцитов.

Так, при хронической патологии печени выявлена позитивная корреляция уровня Р-селектина со степенью лейкоцитарной инфильтрации печеночной ткани, что предполагает его возможную роль в развитии воспалительного процесса [76]. Уровень Р-селектина также был ассоциирован с быстрым развитием фиброза печени при HCV-ассоциированных заболеваниях [83].

Имеются данные о значительной корреляции при хроническом вирусном гепатите С процента тромбоцитарных микрочастиц с уровнем маркеров печеночного фиброза, таких как сывороточный гиалуронат, проколлаген-III-пептид, что подтверждает взаимосвязь между активацией тромбоцитов и фиброзом печени [34]. Более высокие значения параметров активации тромбоцитов обнаруживались у лиц выраженными фибротическими изменениями в печени [34].

В пользу взаимосвязи показателей функционирования кровяных пластинок и фиброгенеза печени при алкогольном циррозе свидетельствует также факт уменьшения плазменных уровней β-тромбоглобулина и фактора Виллебранда, сопряженного со снижением содержания проколлаген-III-пептида в сыворотке, на фоне приема колхицина [79].

При хроническом вирусном гепатите с отсутствием или минимальными проявлениями фиброза (0-1 балл по Desmet) имеется увеличение ряда функциональных показателей тромбоцитов: максимальной степени спонтанной агрегации на 145% и индуцированной агрегации (адреналиновой на 19%, коллагеновой на 23%), уровней β-тромбоглобулина на 21% и тромбоцитарного фактора 4 – на 71%. Повышение функциональной активности тромбоцитов можно рассматривать как важный отличительный признак хронического гепатита с минимальными проявлениями фиброза от хронического гепатита с умеренным и тяжелым фиброзом [3, 5, 7].

В случаях умеренного и тяжелого фиброза печени (2-3 балла по Desmet) имели место разнонаправленные сдвиги функциональной активности тромбоцитов – снижение адреналиновой и коллагеновой агрегации (на 38% и 27% соответственно) и повышение (как при минимальном фиброзе) параметров внутрисосудистой активации клеток: спонтанной агрегации тромбоцитов на 243%, уровней β-тромбоглобулина на 41% и тром-

боцитарного фактора 4 – на 142%. При этом средние значения спонтанной агрегации тромбоцитов, β-тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 превышали соответствующие показатели у больных хроническим вирусным гепатитом с отсутствием фиброза или минимальным его проявлением [3, 5, 7].

При индексе фиброза 4 балла, клинически эквивалентном циррозу печени класса А по Чайлд-Пью, отмечалось более значительное по сравнению с индексом фиброза 2-3 балла (максимальное) ингибирование индуцированной агрегационной способности тромбоцитов (адреналиновой на 69%, коллагеновой на 70%). Уровень β-тромбоглобулина был увеличен в среднем на 15%, показатели тромбоцитарного фактора 4 и спонтанной агрегации тромбоцитов – на 47% и 76% соответственно. Несмотря на некоторое повышение средних значений внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных циррозом печени, достоверных различий с группой здоровых выявлено не было [3, 7].

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи функции тромбоцитов с гистологическими изменениями в печени. Увеличение активности компонентов α-гранул, интенсивности спонтанной и индуцированной агрегации у больных хроническим вирусным гепатитом при отсутствии или минимальном фиброзе печени характеризует усиление метаболической и функциональной активности тромбоцитов с признаками их внутрисосудистой активации и сохранением способности адекватно отвечать на индуктор [1, 3-4, 7].

Несоответствие между высоким уровнем спонтанной агрегации тромбоцитов, содержанием β-тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови и сниженной индуцированной агрегацией у пациентов с умеренным и тяжелым печеночным фиброзом, вероятно, отражает длительную активацию и потребление тромбоцитов, ассоциированные с прогрессированием фибротических изменений в печени. Ингибирование индуцированной агрегации в сочетании с несколько повышенными значениями тромбоцитоспецифических пептидов на фоне максимально выраженного печеночного фиброза (4 балла по Десмету) свидетельствует о наличии у больных циррозом печени внутрисосудистой коагуляции, участниками которой являются функционально активные тромбоциты [1, 3-4, 7].

Полученные данные доказывают сопряженность показателей функциональной активности тромбоцитов и процессов фиброгенеза в печени. Это позволило разработать рекомендации по определению стадии фиброза печени на основе данных параметров [3].

В развитие идеи о взаимосвязи содержания тромбоцитов в периферической крови и морфологических особенностей печеночного биоптата [19, 27, 32, 81] ассоциация уровня клеток, агрегационной способности пластинок, активности β-тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 с гистологическими изменениями в печени [1, 5, 7] может быть обусловлена непосредственным участием тромбоцитов в процессах воспаления, фиброгенеза и ремоделирования печеночной ткани.

Известно, что фиброгенез печени возникает в результате активации звездчатых клеток, превращения их в миофибробластический фенотип и повышения способности к пролиферации и синтезу компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллагены, протеогликаны, фибронектин, гиалуроновая кислота [23, 38]. Длительно протекающий фиброз нарушает структуру печени, вызывает динамическое ремоделирование и приводит к циррозу печени [23].

Звездчатые клетки как ключевой посредник, контролирующий воспалительные реакции и баланс между фиброгенезом и фибролизом, продуцируют множество профиброгенных цитокинов и ростовых факторов, обеспечивающих длительное сохранение фиброгенеза в печени [23]. В числе важных факторов, модулирующих процессы накопления внеклеточного матрикса, необходимо назвать тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста - β_1 [85].

Тромбоцитарный фактор роста наиболее мощный стимулятор для пролиферации и миграции звездчатых клеток. Он связывается с соответствующим рецептором, вызывая развитие стимуляционного сигнала. При повреждении печени наблюдается аутокринное увеличение передачи сигналов тромбоцитарного фактора роста и повышенная экспрессия его рецепторов [18]. Позитивное влияние ростового фактора на фиброз обусловливается увеличением содержания коллагена в печени, α-гладкомышечного актина, трансформирующего фактора роста-β_1, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 [23]. При этом его экспрессия в печени коррелирует со стадией фиброза [85]. Уровень экспрессии тромбоцитарного фактора роста на стадии фиброза F3-F4 был намного выше, чем при стадии фиброза F1-F2 [85].

Трансформирующий фактор роста-β_1 также инициирует миграцию, пролиферацию и активацию звездчатых клеток и продукцию ими экстрацеллюлярного матрикса [28, 37]. При хронической патологии печени прослеживается корреляция между сывороточным содержанием ростового фактора, выраженностью фиброза и увеличением концентрации фактора в случаях быстрых темпов прогрессирования фибротических изменений [46, 57].

Одним из главных потенциальных источников тромбоцитарного фактора роста при печеночном повреждении являются тромбоциты [44]. Трансформирующий фактор роста-β, помимо клеток Ито и других непаренхиматозных клеток, также секретируется тромбоцитами [28, 37]. Под влиянием липополисахаридов, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-α тромбоциты проникают через печеночные синусоидальные пространства и контактируют с гепатоцитами, что вызывает активацию пластинок и приводит к высвобождению аденозинтри- и аденозинмонофосфата [56, 77]. Активация клеток в системе внутрипеченочных вен при хроническом вирусном гепатите является потенциальным триггером ремоделирования печеночной ткани [58]: выделяемые из α-гранул в избыточных количествах тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста-β_1 и тромбин играют важную роль в иммунных реакциях, стимулируют пролиферацию фибробластов и развитие фиброза печени нарушая архитектонику органа даже после прекращения воздействия инициирующего фактора [8, 52, 61, 72].

С другой стороны, активированные тромбоциты экспрессируют на своей поверхности CD154, который взаимодействует с CD40, экспрессированым на эндотелиальных клетках и макрофагах. Это способствует запуску провоспалительных ответов, таких как высвобождение цитокинов и хемокинов, рецепторов адгезии,

металлопротеиназ, что играет важную роль в процессах печеночного воспаления и фиброгенеза [29]. Выделяемые из α-гранул β-тромбоглобулин и тромбоцитарный фактор 4 вызывали увеличение миграции лейкоцитов в очаг воспаления [2]. Кровяные пластинки на примере модели острого гепатита у мышей усиливали внутрипеченочную аккумуляцию вирус-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и воспалительный процесс в печени в целом [42].

В динамике противовирусной терапии хронического вирусного гепатита и цирроза печени, как было показано, происходит нормализация агрегационной способности клеток и концентрации тромбоцитоспецифических пептидов. С учетом доказанной антифибротической способности интерферона-α его нормализующее влияние на показатели функциональной активности тромбоцитов является одним из возможных механизмов антифибротического эффекта [1, 6].

Таким образом, отчетливая связь между воспалением и коллагенообразованием в печени, с одной стороны, и уровнем тромбоцитов в периферической крови и параметрами их функциональной активности, с другой, свидетельствует о непосредственном участии тромбоцитов в процессах перестройки печеночной ткани. Имеющаяся по этому вопросу информация позволяет утверждать, что тромбоциты – активные участники фиброгенеза, влияющие на эволюцию морфологических изменений в печени на фоне инфицирования гепатотропными вирусами. Сопряженность гистологической картины с показателями содержания кровяных пластинок, агрегационной их способностью и компонентами α-гранул подчеркивает закономерность оценки тромбоцитов как одного из возможных неинвазивных маркеров фиброза при хронических вирусных заболеваниях печени.

Литература

1. Корой, П.В. Механизмы нарушения и особенности регуляции функции тромбоцитов при хронических заболеваниях печени / П.В. Корой // Автореф. дис... канд. мед. наук. - С. - 2003. - 23 с.
2. Кузник, Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков. - М., «Медицина». - 1989.
3. Пат. 2261441 Российская Федерация, МПК7 G 01 N 33/49, 33/52, 33/86. Способ неинвазивной диагностики степени выраженности фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом / Ягода А.В., Корой П.В.: патентообладатель А.В. Ягода - № 2003129743/15; заявл. 06.10.03; опубл. 27.09.05. Бюлл. № 27. - 2 с.
4. Ягода, А.В. Тромбоцитарные дисфункции и возможности их дифференцированной коррекции при хроническом вирусном гепатите / А.В. Ягода, П.В. Корой // Клиническая медицина. - 2004. - № 10. - С. 41-45.
5. Ягода, А.В. Функциональная активность тромбоцитов при хронических вирусных заболеваниях печени / А.В. Ягода, П.В. Корой, И.В. Касторная // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2004. - №2. - С. 29-34.
6. Ягода, А.В. Влияние интерферонотерапии на функциональную активность тромбоцитов при хроническом вирусном гепатите и циррозе печени / А.В. Ягода, П.В. Корой // Тер. архив. - 2004. - №8. - С. 72-75.
7. Ягода, А.В. Функциональная активность тромбоцитов и печеночный фиброз при хронической вирусной патологии печени. Возможности неинвазивной диагностики / А.В. Ягода, П.В. Корой // Экспер. клин. гастроэнтерол. - 2006. - №5. - С. 73-76.
8. Adinolfi, L.E. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis / L.E. Adinolfi, M.G.Giordano, A. Andreana [et al.] // Br. J. Haematol. - 2001. - Vol. 113, №3. - P. 590-595.
9. Afdhal, N.H. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood test? / N.H. Afdhal // Hepalogy. - 2003. - Vol. 37. - P. 972-974.
10. Afdhal, N.H. Evaluation of liver fibrosis: a concise review / N.H. Afdhal, D. Nunes // Am. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 99. - P. 1160-1174.
11. Arif, A. Regression of fibrosis in chronic hepatitis C after therapy with interferon and ribavirin / A. Arif, R. Levine, S. Sanderson [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 2003. - Vol. 48. - P. 1425-1430.
12. Bahr, M. Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / M. Bahr, M. Menuawy, K. Boeker [et al.] // Liver Int. - 2003. - Vol. 23. - P. 420-425.
13. Bashour, F.N. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease / F.N. Bashour, J.C. Teran, K.D. Mullen // Am. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 95, №10. - P. 2936-2939.
14. Bedossa, P. Sampling variability of the liver fibrosis in chronic hepatitis C / P. Bedossa, D. Dargere, V. Paradis // Hepatology. - 2003. - Vol. 38. - P. 1449-1457.
15. Benlloch, S. A simple noninvasive index to predict fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients / B S. enlloch, M. Berenguer, J.M. Rayyn [et al.] // J. Hepatol. - 2005. - Vol. 42, Suppl. 2. - P. 45.
16. Berenguer, J. Identification of liver fibrosis in HIV/HCV coinfected patients with a simple predictive model based on routine laboratory data / J. Berenguer [et al.] // Forty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco. - 2006. - Abstract H1885.
17. Boeker, K.H. Diagnostic potential of circulation TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / K.H. Boeker, C.I. Haberkorn, D. Michels [et al.] // Clin. Chim. Acta. - 2002. - Vol. 316. - P. 71-81.
18. Borkham-Kamphorst, E. Dominant-negative soluble PDGF-beta receptor inhibits hepatic stellate cell activation and attenuates liver fibrosis / E. Borkham-Kamphorst, J. Herrmann, D. Stoll [et al.] // Lab. Invest. - 2004. - Vol. 84, №6. - P. 766-777.

19. Borroni, G. Platelet count: a simple marker of liver cirrhosis in chronic hepatitis C (CHC) infection / G. Borroni, R. Ceriani, M. Tommasini [et al.] // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. 47.
20. Bravo, A.A. Liver biopsy / A.A. Bravo, S.G. Sheth, S. Chopra // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - P. 495-500.
21. Cacoub, P. Independent assessment and cost-performance analysis of noninvasive liver fibrosis biomarkers in HIV-HCV coinfected patients: the Fibrotic Study-ANRS HC02 / P. Cacoub, F. Carrat, P. Bedossa [et al.] // 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). - October 27-31, 2006. - Boston. - Abstract 215.
22. Cales, P. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis / P. Cales [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 1373-1381.
23. Campbell, J.S. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma / J.S. Campbell, S.D. Hughes, D.G. Gilbertson [et al.] // PNAS. - 2005. - Vol. 102, №9. - P. 3389-3394.
24. Castera, L. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis / L. Castera, D.J. Hartmann, F. Chapel [et al.] // J. Hepatol. - 2000. - Vol. 32. - P. 412-418.
25. Castera, L. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / L. Castera, J.-M. Pawlotsky // Med. Gen. Med. - 2005. - Vol. 7, №4. - P. 39-45.
26. Cirera, I. Long-term progression of fibrosis in patients with chronic hepatitis C (CHC) non-responders to interferon therapy (IFN). A longitudinal study of repeat liver biopsies / I. Cirera, I. Ojanguren, M.D. Giminez [et al.] // J. Hepatol. - 2005. - Vol. 42, Suppl. 2. - P. 202.
27. Coverdale, S.A. Changes in antipyrine clearance and platelet count, but not conventional liver tests, correlate with fibrotic change in chronic hepatitis C: value for predicting fibrotic progression / S.A. Coverdale, D.A. Samarasinghe, R. Lin [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2003. - Vol. 98, №6. - P. 1384-1390.
28. Date, M. Modulation of transforming growth factor beta function in hepatocytes and hepatic stellate cells in rat liver injury / M. Date, K. Matsuzaki, M. Matsushita [et al.] // Gut. - 2000. - Vol. 46. - P. 719-724.
29. Delmas, Y. Platelet-assiciated CD154: a new interface in haemostasis and in the inflammatory reaction / Y. Delmas, J.F. Viallard, J. Villeneuve [et al.] // Med. Sci. (Paris). - 2005. - Vol. 21. - P. 825-831.
30. Erhardt, A. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis / A. Erhardt, A. Maschner-Olberg, C. Mellenthin [et al.] // J. Hepatol. - 2003. - Vol. 38. - P. 335-342.
31. Fabris, C. Assessment of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase values: the role of AST to the platelet ratio index / C. Fabris, C. Smirne, P. Toniutto [et al.] // Clin. Biochem. - 2006. - Vol. 39, №4. - P. 339-343.
32. Forns, X. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns, S. Ampurdanes, J.M. Llovet [et al.] // Hepatology. - 2002. - Vol. 36, №4. - P. 986-992.
33. Friedman, S. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury / S. Friedman // J. Biol. Chem. - 2000. - Vol. 275. - P. 2247-2250.
34. Fusegawa, H. Platelet activation in patients with chronic hepatitis C / H. Fusegawa, K. Shiraishi, F. Ogasawara [et al.] // Tokai. J. Exp. Cli. Med. - 2002. - Vol. 27, №4. - P. 101-106.
35. Giannini, E. Serum thrombopoietin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis / E. Giannini, P. Borro, F.Botta [et al.] // J. Hepatol. - 2002. - Vol. 37, №5. - P. 572-577.
36. Giannini, E.G. A simple approach to noninvasiveli identifying significant fibrosis in chronic hepatitis C patients in clinical practice / E.G. Giannini, A. Zaman, P.Ceppa [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 40, №6. - P. 521-527.
37. Gressner, A. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis / A. Gressner, R. Weiskirchen, K. Breitkopf [et al.] // Front. Biosci. - 2002. - Vol. 7. - P. 793-807.
38. Gressner, A. Connective tissue growth factor in serum as a new candidate test for assessment of hepatic fibrosis / A. Gressner, E. Yagmur, B. Lahme [et al.] // Clinl. Chem. - 2006. - Vol. 52. - P. 1815-1817.
39. Hellier, S. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection / S. Hellier, A. Frodsham, B. Henning [et al.] // Hepatology. - 2003. - Vol. 38. - P. 1468-1476.
40. Hui, A.Y. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model / A.Y. Hui, H.L. Chan, V.W. Wong [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 100, №3. - P. 616-623.
41. Iacobellis, A. Ultrasonographic and biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis / A. Iacobellis, S. Fusilli, A. Mangia [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2005. - Vol. 22, №9. - P. 769-774.
42. Iannacone, M. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage / M. Iannacone, G. Sitia, M. Isogawa [et al.] // Nature. Medicine. - 2005. - Vol. 11. - P. 1167-1169.
43. Imbert-Bismut, F. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / F. Imbert-Bismut, V. Ratziu, L. Pieroni [et al.] // Lancet. - 2001. - Vol. 357. - P. 1069-1075.
44. Iredale, J.P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ / J.P. Iredale // J. Clin. Invest. - 2007. - Vol. 117. - P. 539-548.
45. Islam, S. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers / S. Islam, L. Antonsson, J. Westin, M. Lagging // Scan. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 40, №7. - P. 867-872.
46. Kanzler, S. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta / S. Kanzler, M. Baumann, P. Schirmacher [et al.] // J. Viral. Hepat. - 2001. - Vol. 8, №6. - P. 430-437.

47. Karasu, Z. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C / Z. Karasu, F. Tekin, G. Ersoz [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 2007. - Vol. 52, №6. - P. 1535-1539.
48. Kawasaki, T. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis / T. Kawasaki, A. Takeshita, K. Souda [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 1999. - Vol. 94, №7. - 1918-1922.
49. Khokhar, N. Serum aminotransferase levels and platelet count as predictive factor of fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection / N. Khokhar // J. Pak. Med. Assoc. - 2003. - Vol. 53, №3. - P. 101-104.
50. Lieber, C.S. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis / C.S. Lieber, D.G. Weiss, T.R. Morgan, F. Paronetto // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 101, №7. - P. 1500-1508.
51. Mahrous, S. Haematological manifestations in HCV infected patients at Sharkia Governerate, Egypt / S. Mahrous, A. Abdel-Monem, A. Mangoud [et al.] // J. Egypt. Soc. Parasitol. - 2004. - Vol. 34, Suppl. 1. - P. 417-428.
52. Mallat, A. Platelet-derived growth factor-BB and thrombin generate positive and negative signals for human hepatic stellate cell proliferation. Role of a prostaglandin/cyclic AMF pathway and cross-talk with endothelin receptors / A. Mallat, C. Gallois, J.C. Tao [et al.] // J. Biol. Chem. - 1998. - Vol. 273, №42. - P. 27300-27305.
53. Mathiesen, U. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of flbrosis in asymptomatic patients with mild/ moderate abnormalities of liver transaminases / U. Mathiesen, L. Franzen, H. Aselius [et al.] // Dig. Liver Dis. - 2002. - Vol. 34. - P. 516-522.
54. Muhlbauer, M. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV- related liver disease / M. Muhlbauer, A. Bosserhoff, A. Hartmann [et al.] // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 125. - P. 1085-1093.
55. Murawaki, Y. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C / Y. Murawaki, M. Koda, K. Okamoto [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2001. - Vol. 16, №7. - P. 777-781.
56. Nakamura, N. Translocation of platelet into Disse spaces and their entry into hepatocytes in response to lipolysaccharides, interleukin-1 and tumor necrosis factor: the role of Kupffer cells / N. Nakamura, M. Shibazaki, Y. Nitta, Y. Endo // J. Hepatol. - 1998. - №6. - P. 991-999.
57. Neuman, M. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal flbrosis / M. Neuman, J. Benhamou, I. Malkiewicz [et al.] // J. Viral. Hepat. - 2002. - Vol. 9, №2. - P. 134-140.
58. Papatheodoridis, G.V. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis / G.V. Papatheodoridis, E. Papakonstantinou, E. Andrioti [et al.] // J. Hepatol. - 2002. - Vol.36, Suppl. 1. - P. 175.
59. Pariso, E.R. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection / E.R. Pariso, A.C. Oliveira, C. Figueredo-Mendes [et al.] // Liver. Int. - 2006. - Vol. 26, №9. - P. 1095-1099.
60. Park, S.Y. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet count as predictors of degree of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis / S.Y. Park, K.H. Kang, J.H. Park [et al.] // Korean. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 43, №4. - P. 246-251.
61. Pinzani, M. Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in normal human liver and during active hepatic fibrogenesis / M. Pinzani, S. Milani, H. Herbst [et al.] // Am. J. Pathol. - 1996. - Vol. 148, №3. - P. 785-800.
62. Pinzani, M. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management / M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande // J. Hepatol. - 2005. - Vol. 42. - P. S22-S36.
63. Pockros, P.J. Noninvasive markers of fibrosis in chronic hepatitis patients / P.J. Pockros // J. Clin. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 40, №6. - P. 461-463.
64. Pohl, A. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection / A. Pohl, C. Behling, D. Oliver [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2001. - Vol. 96, №11. - P. 3142-3146.
65. Poynard, T. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, J. McHutchison, M. Manns [et al.] // Gastroenterology. - 2002. - Vol. 122. - P. 1303-1313.
66. Poynard, T. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, M. Munteanu, F. Imbert-Bismut [et al.] // Clin. Chem. - 2004. - Vol. 10. - P. 10.
67. Regev, A. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection / A. Regev, M. Berho, L. Jeffers [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 97. - P. 2614-2618.
68. Sandrin, L. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Fourquet, J. Hasquenoph [et al.] // Ultrasound Med. Biol. - 2003. - Vol. 29. - P. 1705-1713.
69. Schuppan, D. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis / D. Schuppan, M. Ruehl, R. Somasundaram [et al.] // Sem. Liver Dis. -2001. - Vol. 21. - P. 351-372.
70. Schuppan, D. How to assess the stage of fibrosis in chronic hepatitis C / D. Schuppan // Management of patients with viral hepatitis. – Paris, 2004.
71. Sebastiani, G. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C / G. Sebastiani, A.Vario, M. Guido [et al.] // J. Hepatol. - 2006. - Vol. 44. - P. 686-693.
72. Shiraishi, T. Increased release of platelet-derived growth factor from platelets in chronic liver disease / T. Shiraishi, S. Morimoto, E. Koh [et al.] // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. - 1994. - Vol. 32, №1. - P. 5-9.
73. Siddique, I. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C viral infection / I. Siddique, H.A. El-Naga, J.P. Madda [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. - 2003. - Vol. 38. - P.

427-432.
74. Sim, S.J. Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection / S.J. Sim, J.Y. Cheong, S.W. Cho [et al.] // Korean. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 45, №5. - P. 340-347.
75. Snyder, N. An easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C / N. Snyder, L. Gajula, S.Y. Xiao [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 40, №6. - P. 535-542.
76. Tacke, F. Plasma P-selectin levels are elevated in patients with chronic liver disease / F. Tacke, P. Schoffski, C. Trautwein [et al.] // Blood. Coagul. Fibrinolysis. - 2003. - Vol. 14, №4. - P. 319-325.
77. Takemura, S. Extracellular nucleotides modulate the portal circulation with generation of nitric oxide / S. Takemura, Y. Minamiyama, N. Kawada [et al.] // Hepatology Research. - 1998. - Vol. 13, №1. - P. 29-36.
78. Toniutto, P. Role of AST to platelet ratio index in the detection of the liver fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation / P. Toniutto, C. Fabris, D. Bitetto [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2006 (Online Early Articles). - (doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04628.x).
79. Udvardy, M. Correlation between adhesive factors of primary hemostasis and liver fibrogenesis in alcoholic liver cirrhosis / M. Udvardy, J. Harsfalvi, E. Posan // Orv. Hetil. - 1994. - Vol. 135, №10. - P. 523-526.
80. Vanbiervliet, G. Evaluation of liver fibrosis with APRI score in patients with chronic alcoholic liver disease / G. Vanbiervliet, E. Marine-Barjoan, E. Gelsi [et al.] // J. Hepatol. - 2005. - Vol. 42, Suppl. 2. - P. 255.
81. Wai, C.T. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.T. Wai, J.K. Greenson, R.J. Fontana [et al.] // Hepatology. - 2003. - Vol. 38. - P. 518-526.
82. Wanless, I. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis / I. Wanless, E. Nakashima, M. Sherman // Arch. Pathol. Lab. Med. - 2000. - Vol. 124, №11. - P. 1599-1607.
83. Wright, M. Construction of a predictive model to identify rapid fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Wright, R. Goldin, M. Thursz // J. Hepatol. - 2003. - Vol. 38, Suppl. 2. - P. 47.
84. Wright, M. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus Infection / M. Wright, R. Goldin, S. Hellier [et al.] // Gut. - 2003. - Vol. 52. - P. 1206-1210.
85. Xin, S. Study on relationship of the expression of platelet-derived growth factor and its receptor-beta in liver tissues with liver cirrhosis / S. Xin, J. Zhao, L. Wang // Zhonghua. Shi. Yan. He. Lin. Chuang. Bing. Du. Xue. Za. Zhi. - 1998. - Vol. 12, №1. - P. 51-53.
86. Yoshizawa, K. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease / K. Yoshizawa, M. Ota, S. Saito [et al.] // Tissue Antigens. - 2003. - Vol. 61. - P. 159-165.
87. Yu, M.L. A simple noninvasive index for predicting long-term outcome of chronic hepatitis C after interferon-based therapy / M.L. Yu, S.M. Lin, C.M. Lee [et al.] // Hepatology. - 2006. - Vol. 44, №5. - P. 1086-1097.

© Р.А. Моторина, 2007
УДК 616.71-018. 46-002:612.017.1 (045)

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ГЕМАТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ

Р.А. Моторина
Ставропольская государственная медицинская академия

Остеомиелит представляет собой гнойно-воспалительный процесс костной ткани, вызванный гноеродными микроорганизмами. До настоящего времени острый гематогенный остеомиелит (ОГО) занимает особое место среди гнойных хирургических инфекций детского возраста, выделяясь тяжелым течением, трудностями ранней диагностики и частотой неблагоприятных исходов, хронизации и осложнений [14, 15, 16, 18, 21].

По патогенезу выделяют следующие виды остеомиелита [18, 27, 33]:

• отеомиелит с гематогенным путем инфицирования;
• воричный остеомиелит с контактным путем инфицирования (посттравматический);
• отеомиелит, связанный с нарушением васкуляризации.

Острый гематогенный остеомиелит встречается преимущественно у детей (до 85% случаев). Распространенность ОГО составляет: у детей до 1 года – 10 на 10000, старше года – 2 на 10000, у пациентов с серповидноклеточной анемией – до 36 на 10000 детей [13, 14, 15, 18, 27, 33].

В зависимости от возраста больного, места его жительства и от проводимой антибактериальной терапии возбудителями гематогенного остеомиелита могут быть различные микроорганизмы. Наиболее частыми возбудителями являются [12, 16, 17, 18, 27, 28, 33]:

• у детей до 1 года
  streptococcus group B;
  staphylococcus aureus;
  escherichia coli
• у детей от 1 до 16 лет
  staphylococcus aureus;
  streptococcus pyogenes;
  haemophilus influenzae;
  enterobacter
• у взрослых (старше 16 лет)
  staphylococcus aureus;
  коагулаза-негативные staphylococcus;
  грам-отрицательные бактерии;
  p. aeruginosa;
  serratia marcescens;
  escherichia coli

По данным различных авторов, основным микроорганизмом (до 98% случаев), вызывающим развитие гематогенного остеомиелита, является Saphylococcus aureus [12, 17, 20, 28, 30]. Имеет смысл подробнее рассмотреть его свойства.

Адгезины играют центральную роль на ранних стадиях St. aureus- обусловленного остеомиелита или артрита. Бактерия адгезируется в кости благодаря экспрессии рецепторов к компонентам костного матрикса (фибронектин, ламинин, коллаген, костный сиалогликопротеин). Экспрессия адгезинов обусловливает прикрепление патогена к хрящу или синовиальной мембране. Существуют предположения о возможности профилактики остеомиелита путем вакцинации полученными адгезинами [12, 26, 34, 37].

Стафилококки в процессе жизни и после распада выделяют группу метаболитов, обладающую свойством вызывать деградацию органических молекул (свободных или входящих в состав волокон и живых клеток), а также подавлять или блокировать антимикробное действие иммунных факторов [12, 13, 26].

В оболочке стафилококков обнаружено около 30 белковых антигенов. Антигенной активностью также обладают пептидогликан, тейхоевые кислоты, полисахариды капсулы, ферменты-токсины [12, 26, 37].

Стафилококки продуцируют не менее 4 типов гемолизина (стафилолизины). Наибольшее значение имеет α-токсин. Он обладает летальным, цитолитическим, дермонекротическим действием. А-токсин разрушает эритроциты, тромбоциты, моноциты. В опытах in vitro α-токсин оказывал митогенный эффект на Т- и В-лимфоциты, фибробласты. Синовиальные макрофаги при взаимодействии с α-токсином выделяли активаторы остеокласта: синовиальную фосфолипазу А2, простагландин Е2, интерлейкин (ИЛ)-1β, наряду с такими цитокинами, как ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)-α и др. При этом активность синовиальных макрофагов проявлялась против ткани сустава. Установлено, что α-токсин направляет активность нейтрофилов на эндотелиальные клетки и вызывает их апоптоз. Синтез ИЛ-6 и ИЛ-8 происходил под действием токсина только в присутствии ФНО-α и ИЛ-1β [9, 20, 26, 34, 37].

St. aureus также секретирует токсины: экзотоксины (A, B, C1, C2, C3, D, E) и токсин синдрома токсического шока (TSST-1), которые вызывают глубокий дефект иммунной системы, действуя как суперантигены и супрес-

сируя дифференциацию плазматических клеток. Как суперантигены они стимулируют синтез избыточного количества Т-лимфоцитов, связываясь с ними отличным от других антигенов (АГ) способом. Т-лимфоциты начинают вырабатывать огромное количество ИЛ-2, что приводит к токсическому эффекту. Таким образом, свое действие на организм стафилококковые энтеротоксины реализуют через индуцируемый ими синтез ИЛ-2. Они также стимулируют продукцию цитокинов, таких как ИЛ-1, γ-интерферон (ИФ), ФНО-α. Стафилококковые энтеротоксины и TSST-1 нарушают клеточный и гуморальный иммунитет, что приводит к развитию локальной инфекции, остеомиелита, септического артрита [9, 11, 37].

Все штаммы золотистого стафилококка продуцируют коагулазу, фибринолизин (стафилокиназу). Стафилокиназа, расплавляя тромбы, способствует заносу стафилококков током крови в другие органы [9].

Протеолитическая активность в костной ткани в норме ингибирована. Однако, этот ингибиторный эффект уменьшается при инфицировании. В модели in vitro взрослые хондроциты были привиты St. aureus, при этом синтез колагеназы и желатиназы повышался до 84% [26].

Способность микроорганизмов противостоять защитным факторам хозяина на клеточном и матриксном уровнях затрудняет лечение остеомиелита. St. aureus может выживать внутриклеточно в культуре остеобластов. После адгезии микроорганизмов в кости они фенотипически изменяются, что приводит к резистентности при антимикробной терапии. Для стафилококков более, чем для каких-либо других видов бактерий, характерно частое возникновение устойчивых к различным препаратам форм и их широкое распространение. Бактериальные плазмиды резистентности контролируют устойчивость ко многим антибиотикам [3, 12, 13, 17, 20, 29].

St. aureus экспрессирует 12-kd белок, белок А, которые уменьшают уровень пептидогликана клеточных стенок. Белок А связывается с Fc-фрагментом IgG, препятствует опсонизации и фагоцитозу St. aureus [12, 26].

Доказано, что Staphylococcus aureus может быть выделен у клинически здоровых детей от 0 до 1 года при исследовании ректальных мазков в 50% случаев. Кишечник 47% обследованных детей колонизирован токсин-продуцирующими штаммами Staphylococcus aureus (SEA-D, TSST-1). То есть Staphylococcus aureus может быть постоянно циркулирующим членом нормальной микрофлоры детей [23].

Установлено, что существуют генетически обусловленные различия чувствительности к стафилококковой инфекции и характера ее течения. В частности, тяжелые стафилококковые гнойно-септические заболевания чаще обнаруживаются у пациентов с группами крови А и АВ, реже – у лиц 0 и В групп [3, 15].

Развитие острого гематогенного остеомиелита, возникновение септического шока в остром периоде, хронизация процесса – все это сопровождается и обусловливается сложными иммунологическими механизмами, знать которые любому практикующему врачу необходимо [1, 2, 4, 5, 10, 19].

В ходе дифференцировки в тимусе Т-клетки разделяются на две субпопуляции: Т-хелперы (Тх), которые несут маркер CD4, и цитотоксические Т-лимфоциты (Тцит) позитивные по маркеру CD8. По современным представлениям, выходящие из тимуса Тх являются неактивированными клетками («нулевые» Тх, Тх-0), которые в ходе иммунного ответа превращаются в Тх-1 и Тх-2. При этом Тх-1 «ответственны» за развитие клеточного иммунного ответа, тогда как Тх-2 - за развитие реакций гуморального иммунного ответа, связанного с выработкой АТ. Тх-1 и Тх-2 различатся по набору секретируемых цитокинов [5, 6, 10, 11]:

- цитокинами Тх-1 являются провоспалительные молекулы: ФНО-α, γ-ИФ, ИЛ-2.
- цитокинами Тх-2 являются противовоспалительные молекулы: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, трансформирующий ростовой фактор-бета (Transforming growth factor-β, TGF-β).

Тх-1 и Тх-2 являются антагонистами, что обеспечивает большую гибкость иммунного ответа. У представителей одного вида возможно формирование иммунного ответа клеточного или гуморального типа при любой инфекции. Иммунное отклонение в сторону Тх-1 или Тх-2 зависит от вида АГ, места и кратности его экспозиции, типа антигенпредставляющих клеток (АПК). Системный Тх-2 ответ формируется при относительно высокой антигенной нагрузке [2, 3, 4, 7, 10, 11].

Продукция провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-8) сменяется синтезом противовоспалительных белков, которые способствуют разрешению процесса и выздоровлению. Однако, избыточная генерализованная продукция провоспалительных цитокинов, мишенью которых становится сосудистый эндотелий, может привести к развитию септического шока и полиорганной недостаточности, что является причиной летального исхода на ранних этапах септического процесса [1, 4, 5, 6, 7, 39].

При остром остеомиелите в плазме значительно увеличены уровни таких медиаторов как: ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и лейкотриена В4. В образцах тканей повышены уровни ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, лейкотриена В4 и TGF-β1. При этом увеличение местного уровня TGF-β1 и ИЛ-6 характерно для ранней стадии остеомиелитического процесса, а увеличение ФНО-α и ИЛ-4 – для поздней [1, 4, 6, 19, 39].

Для того, чтобы Т-лимфоциты могли взаимодействовать непосредственно с АГ, необходимо наличие антигенраспознающих и антигенпредставляющих клеток, к которым относятся макрофаги, В-лимфоциты, дендритные клетки (ДК).

У различных микроорганизмов факторы патогенности представлены располагающимися в клеточной стенке или выступающими над ней патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP): у грамотрицательных микроорганизмов это липополисахаридный комплекс, у грамположительных – пептидогликаны клеточной стенки [4, 7, 8, 10, 26].

PAMP микроорганизмов на молекулярном уровне взаимодействуют по принципу комплементарности с TLR (Toll-like receptors) антигенраспознающих и антигенпрезентирующих клеток. У человека TLR представлены одиннадцатью видами, обозначаемыми TLR-1, TLR-2 и т.д. [8]. Кроме того, важное значение имеют акцессорные молекулы, которые обеспечивают взаимодействие TLR и PAMP. Различные патогены после взаимодействия своих PAMP со специфическими TLR вызывают развитие универсального пути активации воспалительного ответа (синтез провоспалительных

цитокинов ИЛ-1, ФНО-α и др.). Это ведет к стимуляции различных типов клеток, участвующих в поддержании и регуляции воспаления (все типы лейкоцитов, ДК, НК, фибробласты и др.) [7, 8, 10, 11].

АПК поглощают (путем фагоцитоза, пиноцитоза, макропиноцитоза) и обрабатывают АГ для дальнейшего представления Т-лимфоцитам, т.е. совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости осуществляют процесс презентации АГ. При этом, если иммунный ответ осуществляется преимущественно по пути Тх-1, γ-ИФ, воздействуют на макрофаги. Последние, в свою очередь, вместе с Тх-1 образуют гранулему, в которой разрушаются АГ. При Тх-2 ответе под воздействием ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 В-лимфоциты синтезируют АТ, которые связываются с АГ (бактерии, токсины) вне клетки. После этого происходит их лизис и фагоцитоз [10, 11, 19].

Результатом любого иммунного ответа является формирование клеток памяти, срок жизни которых составляет месяцы и годы. После развития различных форм иммунного ответа могут формироваться Т цит., Тх-1, Тх-2, В-лимфоциты, клетки памяти, обеспечивающие ускоренное развитие только своей формы иммунного ответа. Срок иммунологической памяти зависит от биохимических особенностей АГ, его сходства с АГ человека, от способности патогена к изменению своих антигенных свойств [5, 10].

За последние годы выполнен ряд исследований цитокинового статуса при септическом шоке, остром и хроническом остеомиелите [1, 6, 19, 31, 38].

Токсины, выделяемые инфекционным организмом, являются триггерами каскада реакций, ведущих к падению артериального давления, развитию полиорганной недостаточности. Оксид азота является вазодилататором, образующимся на поздних стадиях сепсиса и приводящим к гипотензии. Существуют данные о том, что TGF-β1 ингибирует стимулированный оксидом азота синтез мРНК (путем уменьшения темпов транскрипции) и продукцию оксида азота в гладкомышечных клетках сосудов после его индукции цитокинами. Это действие TGF-β1 подтверждено экспериментально при моделировании септического шока у крыс путем введения полисахарида Salmonella typhosa. Введение TGF-β1 даже после снижения АД на 25% задерживает гипотензию, тем самым уменьшая смертность. Данный эффект TGF-β1 позволяет предположить возможность использования его в лечении септического шока [1, 22, 24, 35, 38]. TGF-β1 участвует во многих физиологических процессах, является антагонистом IL-1β и ФНО-α – цитокинов, продуцируемых в раннем периоде септического шока. TGF-β1 представляет собой многофункциональный цитокин, который регулирует быструю пролиферацию, дифференцировку клеток, заживление раны и рост новых сосудов. IL-4 является синергистом TGF-β1, способствуя дифференцировке лимфоцитов, появлению TGF-β1-продуцирующих клеток [11, 19, 22, 31, 35].

Изучение уровня оксида азота в костной ткани при остеомиелите показало, что NO обеспечивает баланс между формированием и резорбцией кости. Наиболее значимое повышение уровня оксида азота регистрируется при костной резорбции на фоне септического состояния. Этот ответ управляется за счет повышения уровней цитокинов, энтеротоксина и TSST-1, которые могут стимулировать продукцию оксида азота эндотелиальными клетками, макрофагами, мезенхимальными клетками (остеобластами). То есть в здоровой кости, несмотря на присутствие низких концентраций оксида азота, происходит ингибирование остеокластной костной резорбции. Данный ингибиторный эффект снижается при повышении уровня цитокинов и оксида азота в случаях воспалительных заболеваний костей. В связи с этим черезвычайно перспективными являются исследования по использованию синтетических ингибиторов оксида азота для лечения остеомиелита [19].

Успешный исход лечения детей с острым гематогенным остеомиелитом зависит от ранней постановки диагноза, адекватного хирургического вмешательства, выполненного с срок и в достаточном объеме, адекватной консервативной терапии [16, 18, 20, 27, 33].

При поступлении больного с острым гематогенным остеомиелитом в первые 2 суток от начала заболевания выполнение адекватной декомпрессии костномозгового канала и достаточный объем консервативных мероприятий приводит к практически полному выздоровлению. В эту группу не входят дети с токсико-адинамической формой гематогенного остеомиелита и явлениями бактериального шока, развившимися в первые часы заболевания. Диагностика заболевания позже 2 суток происходит, как правило, на фоне формирования парооссальной флегмоны. Это является признаком запущенности процесса и обусловливает значительно более частое развитие септико-пиемических форм заболевания [14, 16, 20, 21, 32].

Ряд исследователей [20, 25, 27, 33, 36] отмечает недостаточную информативность традиционных способов диагностики остеомиелита в ранней стадии его развития. Особая сложность возникает при идентификации очага воспаления у детей первых месяцев жизни. В результате этого, врачами всех уровней и специальностей как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах допускается большой процент диагностических ошибок.

Таким образом, знание иммунологических механизмов, динамики изменения уровней цитокинов при гематогенном остеомиелите имеет большое значение для осуществления ранней диагностики, прогнозирования осложнений и коррекции проводимого лечения.

Литература

1. Гринев, М.В. Септический шок / М.В.Гринев, С.Ф. Багненко, Д.М. Кулибаба, М.И. Громов// Вестник хирургии им. Грекова И.И. - 2004. - №2. – С. 32-38.
2. Железникова, Г.Ф. Типы иммунного ответа при острых инфекционных заболеваниях / Г.Ф. Железникова // Журн. микробиол. – 2003. - №5. – С. 117-120.
3. Железникова, Г.Ф. Резистентность к возбудителю инфекции и иммунный ответ / Г.Ф. Железникова // Журн. микробиол. – 2005. - №2. – С. 104-112.
4. Косякова, Н.И. Дисбаланс продукции цитокинов у больных тяжелым хирургическим сепсисом / Н.И. Косякова, С.В. Прохоренко, И.Р. Прохоренко // Иммунология. – 2005. - №5. – С. 319-321.
5. Никонова, М.Ф. Пролиферативный статус Th1- и Th2-

клеток человека / М.Ф. Никонова, А.А. Ярилин // Иммунология. – 2006. - №4. – С. 203-208.
6. Овденко, А.Г. Провоспалительные цитокины в раневом отделяемом и периферической крови при огнестрельном остеомиелите конечностей / А.Г. Овденко, А.В. Голубева// Вестник хирургии. - 2003. - №4. – С. 37-42.
7. Рябиченко, Е.В. Цитокинстимулирующая активность липополисахарида грамотрицательных бактерий и его роль в противоопухолевом иммунитете / Е.В. Рябиченко, В.М. Бондаренко, Л.Г. Веткова // Журн. микробиол. – 2005. - №6. – С. 76-81.
8. Симбирцев, А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А.С. Симбирцев// Иммунология. – 2005. - №6. – С. 368-376.
9. Хазиев, А.Ф. Взаимодействие α–токсина Staphylococcus aureus с клетками эукариотов и их мишенями / А.Ф. Хазиев, Н.А. Михайлова, Л.П. Блинкова // Журн. микробиол. – 2006. - №2. – С. 110-114.
10. Хаитов, Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. - №1. – С. 61-65.
11. Швыдченко, И.Н. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов / И.Н. Швыдченко, И.В. Нестерова, Е.Ю. Синельникова // Иммунология. – 2005. - №1. – С. 31-33.
12. Al-Nammari, S.S. Methicillin resistant Staphylococcus aureus versus Methicillin sensitive Staphylococcus aureus adult hematogenous septic arthritis / S.S. Al-Nammari // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2007. - Vol. 27 – P. 91-92.
13. Arnold, S.R. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus / S.R. Arnold // J. Pediatr. Orthop. – 2006. - Vol. 26 – P. 701-702.
14. Elizabeth, S. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections / S. Elizabeth, R. Darley, A.P. MacGowan // J. Antimicrob. Chemotherapy. – 2004. - Vol. 53 – P. 928-935.
15. El-Shanti, H.I. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update / H.I. El-Shanti // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2007. - Vol. 10 – P. 528-536.
16. Gelfand, M.S. Pathological fracture in acute osteomyelitis of long bones secondary to community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus: two cases and review of the literature / M.S. Gelfand // Am. J. Med. Sci. – 2006. - Vol. 332 – P. 357-360.
17. Graber, C.J. Intermediate vancomycin susceptibility in a community-associated MRSA clone / C.J. Graber // Emerg. Infect. Dis. – 2007. - Vol. 13(3) – P. 491-493.
18. Klenerman, L. A history of osteomyelitis from the Journal of Bone and Joint Surgery: 1948 to 2006 / L. Klenerman // J. Bone Joint. Surg. Br. – 2007. - Vol. 89(5) – P. 667-670.
19. Klosterhalfen, B. Local and systemic inflammatory mediator release in patients with acute and chronic posttraumatic osteomyelitis / B. Klosterhalfen, K.M. Peters, C. Tons et al // J. Trauma. - 1996 – Vol. 40(3) – P. 372-378.
20. Korakaki, E. Methicillin resistant Staphylococcus aureus osteomyelitis and septic arthritis in neonates: diagnosis and management / E. Korakaki // Jpn. J. infect. Dis. - 2007 - Vol. 60 (2-3) – P. 129-131.
21. Lars, G.D. Acute hematogenous osteomyelitis of the neck of the femur in children treated with drilling / G.D. Lars, H. Duppe. // Acta Orthop. Scand. - 2002 - Vol. 73 (3) – P. 311-316.
22. Laun, RA. Transforming growth factor-beta 1 and major trauma: time-dependent association with hepatic and renal insufficiency / R.A. Laun, O. Schroder, M. Schoppnies [et al] // Shock. - 2003 – Vol. 19(1) – P. 16-23.
23. Lindberg, E. Long-time persistence of superantigen-producing Staphylococcus aureus strains in the intestinal microflora of healthy infants / E. Lindberg, F. Nowrouzian, I. Adlerberth, A.E. Wold. // Pediatr. Res. – 2000. – Vol. 48 (6). – P. 741-747.
24. Perrella, M. Arrest of endotoxin-induced hypotension by transforming growth factor beta 1 / M. Perrella, C.M. Hsieh, W. Lee [et al] // Proc. Natl. Akad. Sci. USA 93 - 1999. - P. 541-547.
25. Martinez-Rodriguez, I. Pubis ostemyelitis in adolescent as cause of fever with unknown focus / I. Martinez-Rodriguez. // Rev. Esp. Med. Nucl. - 2007 – Vol. 26 – P. 171-172.
26. Meghji, S. Surface-associated protein from Staphylococcus aureus stimulates osteoclastogenesis: possible role in S. aureus-induced bone pathology / S. Meghji, S.J.Crean, P.A. Hill [et al] // Brit. J. Rheumatol. - 1998 – Vol. 37 – P.1095-1101.
27. Moon, M.S. Editorial Management of ostemyelitis / M.S. Moon, J.L. Moon // J. Ortop. Surg. – 2000.-Vol. 8, №. 2. - P. 275-286.
28. Salvana, J. Chronic osteomylitis: resalts obtained by an integrated team approach to management / J. Salvana // Conn. Med. – 2005.-Vol. 69, №. 2. - P. 195-202.
29. Saux, N. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review / N. Saux, A. Howard, N.J. Barrowman [et al] // BMC Infect. Dis. – 2002. – №2. - P. 185-189.
30. Seybold, U. Hematogenous osteomylitis mimicking osteosarcoma due to community associated methicillin-resistant staphylococcus aureus / U. Seybold // Infection. – 2007.-Vol. 35, №. 3. - P. 190-193.
31. Pesanti, E.L. Osteoclasts and effects of interleukin 4 in development of chronic osteomyelitis / E.L. Pesanti, J.A. Lorenzo. // Clin. Orthop. - 1998 - Vol. (355) – P. 290-299.
32. Stengel, D. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections / D. Stengel, K. Bauwens, J. Sehouli [et al] // Lancet Infect. Dis. – 2001. - Vol. 1(3) - P. 175-188.
33. Stott, N.S. Review article: Paediatric bone and joint infection / N.S. Stott // J. Ortop. Surg. – 2001 - Vol. 9, №. 1. - P. 290-298.
34. Therrien, R. Lack of protection of mice against staphylococcus aureus despite a significant immune response to immunization with a DNA vaccine encoding collagen-binding protein / R. Therrien // Vaccine. – 2007 - Vol. 25, №. 27. - P. 5053-5061.
35. Varedi, M. Serum TGF-beta in thermally injured rats / M. Varedi, M.G. Jeschke, E.W. Englander [et al] // Shock. – 2001. - 16(5) – P. 380-382.
36. Weber-Chrysochoou, C. Pelvic osteomyelitis: a diagnostic challenge in children / C. Weber-Chrysochoou // J. Pediatr. Surg. – 2007. - 42(3) – P. 553-557.
37. Xu, Y. Virulence potential of the staphylococcal adhesion CAN in experimental arthritis is determined by its affinity for collagen / Y. Xu // J. Infect. Dis. – 2004. - 189(12) – P. 2323-2333.
38. Yoshii, T. Inhibitory effect of roxithromycin on the local levels of bone-resorbing cytokines in an experimental model of murine osteomyelitis / T. Yoshii, S. Magara, D. Miyai [et al] // J. Antimicrob. Chemother. – 2002 - №50. – P. 289-292.
39. Yoshii, T. Local levels of interleukin-1beta, -4, -6 and tumor necrosis factor alpha in an experimental model of murine osteomyelitis due to staphylococcus aureus / T. Yoshii, S. Magara, D. Miyai [et al] // Cytokine. – 2002. - Vol. 19(2). - P. 59-65.

© Н.Н. Гладких, А.В. Ягода, 2007
УДК 616.126.423:616-036.22:616-092:616-071

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА. Часть I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА

Н.Н. Гладких, А.В. Ягода
Ставропольская государственная медицинская академия

Термин «пролапс митрального клапана» (ПМК) активно используется в современной медицинской литературе и в практической деятельности врачей терапевтов, кардиологов. Принято выделять первичный (врожденный, идиопатический) и вторичный ПМК.

В лекции речь пойдет о первичном ПМК, который занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста [7, 20].

Вторичный ПМК развивается на фоне поражения сердца при коронарной патологии, ревматизме, кардиомиопатиях, миокардите, врожденных пороках сердца, травме грудной клетки и других патологических состояниях, приводящих к поражению миокарда левого желудочка и папиллярной мускулатуры. В ряде случаев вторичный ПМК может оказывать существенное влияние на течение основного заболевания.

Популяция больных с первичным ПМК полиморфна, гетерогенна, характеризуется широким диапазоном клинических и параклинических проявлений [7, 20]. В случаях выявления ПМК перед клиницистом нередко возникает вопрос: как расценивать выявленную находку? Считать ли ее вариантом нормы, рассматривать ли как отклонение от нормы, не требующее специального наблюдения и осуществления мер профилактики, либо как аномалию, ассоциированную с возможными осложнениями? [9].

В связи с вышесказанным разработка диагностической тактики при ПМК и его осложнениях, а также объективизация оценки риска развития осложнений приобретают особую актуальность.

Эпидемиология

Первичный ПМК является одной из наиболее распространенных аномалий клапанного аппарата сердца, его частота в популяции, по данным разных авторов, составляет 1,6-38% [7, 14, 16, 28]. Распространенность ПМК значительно варьирует в зависимости от пола, возраста: максимальная распространенность (17-38%) отмечается у женщин, лиц молодого возраста [24]. ПМК встречается значительно чаще у родившихся и проживающих в экологически неблагоприятных регионах. В эру экологического неблагополучия данный факт имеет огромное значение для понимания причин дизэмбриогенеза сердца, его соединительнотканных элементов [2].

Этиопатогенез

Признанными причинами возникновения первичного ПМК являются:

• нарушение кардиогенеза – теория врожденных микроаномалий архитектуры створок, хорд и атриовентрикулярного кольца, которые со временем из-за повторяющихся микротравм на фоне гемодинамических воздействий становятся более выраженными, сопровождаясь избыточной продукцией в строме клапана коллагена преимущественно III типа;

• дисплазия соединительнотканных структур – теория первичного (генетически детерминированного) дефекта развития соединительнотканного аппарата митрального клапана. Морфологическим субстратом первичного ПМК является миксоматозная дегенерация, представляющая собой генетически обусловленный процесс нарушения и утраты нормальной архитектоники фибриллярных и эластических структур соединительной ткани с накоплением кислых протеогликанов без признаков воспаления. Миксоматозной дегенерации при дисплазии соединительной ткани подвергается не губчатый слой, как при инволютивных и воспалительных процессах, а фиброзный, играющий роль «соединительнотканного скелета» митральной створки. При этом в измененных створках морфологически обнаруживают снижение уровня молекулярной организации коллагеновых волокон [15, 30]. Нередко встречаются семейные формы ПМК [16]. ПМК внесен в каталог V. McKusic «Mendelian Inheritance in Man» под №157700 [41]. Существуют сведения о локализации локуса первичного ПМК на хромосомах 11p15.4 [34], 16p11.2-p12.1 [32]. С риском развития первичного ПМК связывают полиморфизм генов эластина [43] и фибриллина-1 [29, 40];

• нарушение клапанной иннервации – возникает при различных вегетативных и психоэмоциональных

нарушениях.

Иногда первичный ПМК подразделяют на органический (при наличии миксоматозной дегенерации) и функциональный (без эхокардиографических критериев миксоматозной дегенерации) [15].

Результаты комплексного обследования пациентов с первичным ПМК позволяют считать, что в возникновении пролабирования створок имеет значение одновременно несколько факторов, основными из которых являются неполноценность соединительнотканных структур клапана, минорные аномалии клапанного аппарата, психо-вегетативная дисфункция, способствующая гемодинамической дисрегуляции [2].

Терминология. Коды МКБ-10

В классификации Американской ассоциации кардиологов 1987 года ПМК был выделен из группы наследственных коллагеновых болезней в подгруппу изолированных микроаномалий [25]. Вместе с тем до настоящего времени в номенклатуре ПМК существует достаточно много спорных вопросов, что свидетельствует об отсутствии единого терминологического подхода. Так, ПМК при наследственных заболеваниях (синдромах) соединительной ткани одни авторы считают вторичным, другие – первичным [7, 16]. Заметна условность термина «идиопатический» ПМК, так как логично предположить, что к идиопатическому пролапсу следует относить случаи с неуточненной причиной пролапса, а не ПМК, в основе которого чаще всего рассматривается врожденный дефект соединительной ткани.

В литературе можно встретить понятие «синдром ПМК», который, по мнению некоторых авторов, отличается от ПМК тем, что включает жалобы на сердцебиение, боли в грудной клетке, панические состояния, изменения настроения, постоянную усталость, слабость, головные боли, нарушения деятельности кишечника [44]. Перечисленные симптомы в свою очередь обусловлены дисфункцией вегетативной нервной системы, одного из основных синдромов при врожденной дисплазии соединительной ткани и ПМК, в частности [12, 20].

Известна «неприкаянность» этой категории пациентов: к группе больных с пороками сердца они не относятся, а «дежурный» диагноз нейроциркуляторной (НЦД) или вегето-сосудистой дистонии не объясняет всего многообразия клинической симптоматики [7].

Отражение ПМК в структуре клинического диагноза нейроциркуляторной или вегето-сосудистой дистонии способствует распределению ПМК к классу VI «Болезни нервной системы»: G90.8 Другие расстройства вегетативной [автономной] нервной системы или к классу V «Психические расстройства и расстройства поведения»: F45.3 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. В алфавитном указателе МКБ-10 нейроциркуляторная астения и дистония вегето-сосудистая имеют одинаковый код – F45.3.

Разнообразие обозначений болезней, на фоне которых отмечается первичный ПМК, затрудняет работу практического врача и не способствует правильной формулировке диагноза. Статистика, регистрирующая коды основных болезней, будет относить этих пациентов либо к болезням нервной системы, либо к психическим расстройствам, «маскируя» самостоятельное клиническое значение клапанной патологии сердца.

Более того, обозначение ПМК в структуре диагноза НЦД предполагает основную роль вегетативной дисфункции в развитии пролабирования клапанов. Так, при НЦД по гипертензивному типу избыточная подвижность стенок левого желудочка и тахикардия способствуют малому наполнению полости, сближению папиллярных мышц и митрального клапана в систолу, слабому натяжению сухожильных нитей, что и приводит к пролабированию клапанов. Пролабирование створок при НЦД по гипотензивному типу может возникать из-за увеличенной силы изгнания крови из левого желудочка при сохранной контрактильности и редком ритме [2].

Однако при указанном подходе не учитывается важный патогенетический механизм, лежащий в основе ПМК – диспластикозависимый процесс, при котором нарушение вегетативного гомеостаза является настолько распространенным, что большинство клиницистов считают его облигатным проявлением ПМК [4]. Предполагается, что «неполноценность» соединительнотканных структур обусловливает и выраженность конституциональной вегетативной патологии [20]. Вполне очевидно, что первичный ПМК следует рассматривать как патологию с конституциональной психо-вегетативной дисфункцией [8].

Детальный анализ рубрик МКБ-10 показал, что первичный ПМК может быть отнесен к классу IX «Болезни системы кровообращения»: I34.1 Пролапс (пролабирование) митрального клапана. Однако обращает внимание отсутствие в данной рубрике конкретизации первичного характера поражения клапана.

Логично предположить, что первичный ПМК следует относить к врожденным аномалиям, представленным в МКБ-10 в классе XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения»: Q23.8 Другие врожденные аномалии аортального и митрального клапанов. Квадратные скобки в данном случае применяются для заключения синонимов, альтернативных формулировок или поясняющих фраз.

Согласно определению Г.И. Лазюка и соавт. [17], понятие врожденный порок развития («большая аномалия развития») подразумевает стойкое морфологическое изменение органа или всего организма, выходящее за пределы вариаций границ их строения и сопровождающееся нарушением функции. ПМК принято относить к малым аномалиям сердца. Понятие «малая аномалия развития» и многочисленные синонимы (врожденные морфогенетические варианты, признаки или стигмы дизэмбриогенеза, дисморфологическая черта, диспластическая стигма, микропризнак и другие) определяют стойкое морфологическое изменение органа, выходящее за пределы нормальных вариаций или находящееся у крайних границ вариаций и не приводящее к грубым нарушениям функции органа [10]. С этой позиции гемодинамически незначимый ПМК не является врожденным пороком развития, хотя неясно отношение к первичному ПМК с выраженной и прогрессирующей регургитацией – считать ли его малой аномалией сердца или уже пороком – недостаточностью митрального клапана? [9].

Учитывая, что чаще всего ПМК является одним из проявлений соединительнотканной дисплазии, обращает внимание отсутствие в МКБ-10 представления врожденной дисплазии соединительной ткани единым блоком. Дисплазии как бы «рассеяны» в различных

классах и рубриках Международной статистической классификации болезней, что существенно затрудняет формулировку диагноза [20, 21]. В подтверждение приведем отдельные рубрики. Класс XIII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани»: M35.7 Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности суставов). Класс XVII «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения»: Q67.2 Долихоцефалия, Q67.7 Килевидная грудь, Q67.8 Другие врожденные деформации грудной клетки.

Очевидно, что на сегодняшний день сложилась классификационная неопределенность в оценке врожденных дисплазий соединительной ткани, которая явилась аргументацией для постановки вопроса: «Есть ли перспектива у наследственной дисплазии соединительной ткани на «классификационный суверенитет» в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем человека?». В.М. Яковлев и соавт. [21] считают необходимым ввести дисплазию соединительной ткани отдельным блоком в Международную статистическую классификацию одиннадцатого пересмотра.

В МКБ-10 получила развитие система, посредством которой диагностическим формулировкам присваиваются два кода, содержащие информацию как об основной (генерализованной) болезни, так и ее проявлении в отдельном органе или области тела, представляющем собой самостоятельную клиническую проблему. На наш взгляд, такая система может и должна быть использована для обозначения различных диспластических проявлений в рамках врожденной дисплазии соединительной ткани, поскольку больные с указанной патологией нередко наблюдаются одновременно у нескольких специалистов (кардиологов, ортопедов, окулистов и др.). При этом сохранится системный подход к врожденной соединительнотканной дисплазии и будет возможным делать акцент на самостоятельном клиническом и прогностическом значении отдельных диспластических признаков, в частности клапанного поражения сердца.

Диагностические критерии

Диагностика ПМК, главным образом у молодых пациентов, становится возможной в следующих случаях:

► при плановом обследовании отдельных групп населения – случайное обнаружение у лиц, не имеющих жалоб;

► при исследовании в связи с обнаружением аускультативных признаков пролапса и/или митральной регургитации;

► исследование по поводу неспецифических жалоб: нарушений ритма сердца, кардиалгий, синкопальных состояний;

► обнаружение ПМК в ходе диагностического поиска при других сердечно-сосудистых заболеваниях.

В 1986 году на основании результатов Фремингемского исследования были предложены диагностические критерии первичного ПМК, которые подразделены на главные, дополнительные и неспецифические [цит. по 2].

Главные критерии:

а) аускультативные – средне- или позднесистолические щелчки в сочетании с позднесистолическим шумом, средне- или позднесистолические щелчки на верхушке, изолированный позднесистолический шум на верхушке;

б) аускультация в сочетании с эхокардиографией – голосистолический шум митральной регургитации и соответствующий эхокардиографический критерий;

в) эхокардиографические – смещение септальных створок в систолу за точку коаптации в проекции длинной оси левого желудочка и в четырехкамерной проекции при верхушечном доступе; позднесистолическое пролабирование более 3 мм.

Дополнительные критерии:

а) анамнестические – невротические проявления, психоэмоциональная нестабильность, наличие пролапса митрального клапана у лиц I степени родства;

б) аускультативные – непостоянные средне-поздне-систолические щелчки на верхушке;

в) клинические – низкая масса тела, астеническое телосложение, низкое артериальное давление, признаки диспластического развития;

г) рентгенографические – малые размеры сердца, выбухание дуги легочной артерии;

д) эхокардиографические – позднесистолический пролапс (2 мм), голосистолический пролапс (3 мм) в сочетании с двухмерными критериями; систолическое прогибание створок за линию коаптации в четырехкамерной проекции.

Неспецифические критерии:

а) клинические – боли в грудной клетке, слабость, головокружение, одышка, сердцебиение, приступы страха;

б) электрокардиографические – изолированная инверсия зубцов Т в отведениях II, III, aVF либо в сочетании с инверсией в левых грудных отведениях;

в) эхокардиографические – изолированное умеренное систолическое прогибание митральных створок в четырехкамерной проекции;

г) холтеровское мониторирование – предсердные и желудочковые (единичные, групповые) экстрасистолы.

Наличие двух главных критериев, то есть сочетания аускультативных и эхокардиографических признаков, позволяет убедительно говорить о пролапсе митрального клапана. Диагноз ПМК может быть поставлен при наличии одного главного и нескольких дополнительных критериев. Наличие только дополнительных критериев дает право предполагать диагноз митрального пролапса. Неспецифические критерии не являются определяющими при постановке диагноза поскольку могут встречаться и при отсутствии феномена пролабирования.

Следует отметить, что частота «немого» ПМК варьирует от 33 до 80% [20, 39]. Он стал доступен надежной диагностике благодаря широкому внедрению в клиническую практику метода эхокардиографии. Эходопплеркардиография позволяет не только установить факт митрального пролабирования, но и оценить состояние створок, связочного аппарата, структурные и функциональные особенности сердца, наличие миксоматозной дегенерации, степень митральной регургитации, распознать некоторые осложнения ПМК.

Наибольшую надежность диагноза ПМК обеспечивает трехмерная эхокардиография, позволяющая определить площадь пролабирования [46]. Вместе с тем применяемое на сегодняшний день сочетанное эхокардиографическое исследование в М и 2D режимах также

характеризуется достаточной надежностью для верификации ПМК [6].

Если диагностика ПМК при проведении стандартной эхокардиографии затруднена, больного необходимо повторно исследовать в положении стоя, при этом визуализация пролабирующего клапана становится более отчетливой [2].

Классификация ПМК по степеням в зависимости от глубины пролабирования [11]:

- I степень – пролабирование створок от 3 до 6 мм;
- II степень – пролабирование от 6 до 9 мм;
- III степень – пролабирование створок более 9 мм.

По данным допплеровского исследования, различают следующие степени митральной регургитации:

- I степень (минимальная) – регургитация на уровне створок;
- II степень (средняя) – регургитирующий поток распространяется на 1/3 полости левого предсердия;
- III степень (выраженная) – регургитация до середины предсердия;
- IV степень (тяжелая) – регургитация распространяется больше чем на половину полости левого предсердия.

Существует и другая классификация митральной регургитации по степени тяжести [14]:

- легкая – небольшая, центрально расположенная струя с тонким устьем (<4 см^2), ширина струи регургитации в самом узком месте (vena contracta) <0,3 см, минимальная конвергенция потока или ее отсутствие, объем регургитации <30 мл/уд, фракция регургитации <30%, эффективная площадь регургитационного отверстия <0,20 см^2;
- умеренная – присутствуют признаки легкой митральной регургитации, но признаков тяжелой митральной регургитации нет, объем регургитации 30-59 мл/уд, фракция регургитации 30-49%, эффективная площадь регургитационного отверстия <0,20-0,39 см^2;
- тяжелая – ширина струи регургитации в самом узком месте (vena contracta) ≥0,7 см плюс широкая центральная струя регургитации (>40% площади левого предсердия) либо плюс струя регургитации любого размера, циркулирующая вдоль стенок левого предсердия, выраженная конвергенция потока, обратное движение крови в легочных венах в систолу, «молотящая» створка митрального клапана или разрыв папиллярной мышцы, объем регургитации ≥60 мл/уд, фракция регургитации ≥50%, эффективная площадь регургитационного отверстия ≥0,40 см^2.

Поскольку незначительная митральная регургитация, обусловленная недостаточностью заднемедиальной комиссуры митрального клапана, встречается у 40-60% здоровых людей, диагностически значимой считают только позднюю систолическую или пансистолическую регургитацию [19].

Митральную регургитацию, не регистрируемую в покое, нередко позволяет выявить стресс-эхокардиография [5, 45].

Разработаны эхокардиографические критерии диагностики миксоматозной дегенерации створок митрального клапана [47]. В отличие от случаев фиброза, эхоплотность миксоматозно измененных створок не повышена. Миксоматозно измененные митральные створки выглядят рыхлыми, увеличенными, с неровными, нечеткими контурами, края закручены, что закономерно изменяет их механические свойства – створки становятся более растяжимыми, не способными противостоять обычному давлению в левом желудочке [15, 30].

Г.И. Сторожаков с соавт. [15] указывают, что ранние стадии миксоматозной дегенерации могут не выявляться ультразвуковым методом.

Полагают, что изолированная миксоматозная дегенерация створок не так опасна, как если, наряду с ней, отмечается расширение митрального отверстия и вовлечение в миксоматозный процесс хорд с их возможным разрывом [31]. Предложена классификация выраженности миксоматозной дегенерации, основанная на эхокардиографических критериях [15]:

- 0 степень – признаки миксоматозной дегенерации отсутствуют;
- I степень (минимально выраженная) – небольшое (3-5 мм) утолщение одной или обеих митральных створок, аркообразная деформация митрального отверстия в пределах 1-2 сегментов, смыкание створок, как правило, не нарушено;
- II степень (умеренно выраженная) – значительное утолщение (5-8 мм) и удлинение створок, значительная глубина пролабирования (обычно превышает 10 мм), деформация контура митрального отверстия на протяжении нескольких сегментов, имеются признаки растяжения хорд, реже их единичные разрывы, возможно расширение митрального кольца, смыкание створок нарушено или отсутствует;
- III степень (резко выраженная) – митральные створки резко утолщены (более 8 мм) и удлинены, максимальная глубина пролабирования, имеются множественные разрывы хорд, значительное расширение митрального кольца, смыкание створок отсутствует, имеется значительная систолическая сепарация створок, возможно многоклапанное пролабирование, расширение корня аорты.

Установлена зависимость увеличения частоты обнаружения признаков миксоматоза от степени ПМК и тяжести митральной регургитации. По данным О.А. Мутафьяна [9], частота регистрации признаков миксоматозной дегенерации при ПМК I степени без регургитации составляет лишь 2%, а в случаях ПМК II-III степени с регургитацией II степени – 100%.

По данным J.E. Barber и соавт. [23], в 38% случаев миксоматозная дегенерация створок митрального клапана распространяется на хордальный аппарат, при этом гистологические изменения в хордах аналогичны таковым в пролабирующих створках.

В.М. Яковлевым с соавт. [21] отмечен новый качественный признак – «симптом ожерелья», связанный с морфологическими изменениями, происходящими вследствие коллагенопатии и нарушенной архитектоники соединительнотканных элементов створок. При данном симптоме по короткой оси левого желудочка на уровне створок и хорд митрального клапана на фоне обычной эхогенности створок наблюдаются мелкоочаговые включения повышенной эхоплотности по периметру митрального отверстия.

Уместно отметить, что обсуждать ПМК вообще так же некорректно, как, например, говорить об ишемической болезни сердца без указаний на клинический вариант течения [6]. Выделяют три гемодинамических варианта ПМК [3]:

1. Без нарушения запирательной функции митрального клапана и митральной регургитации.

2. С нарушением запирательной функции митрального клапана, относительной митральной недостаточностью и систолической митральной регургитацией. При этом в большинстве случаев относительная митральная недостаточность не более I степени и, соответственно, объем митральной регургитации не превышает I степень. Поэтому размеры левого предсердия обычно нормальные, легочная гипертензия и сердечная недостаточность отсутствуют.

3. При гемодинамически значимом ПМК формируется относительная митральная недостаточность более I степени с потоком митральной регургитации II-III-IV степени. Увеличиваются размеры левого предсердия вследствие перегрузки объемом, развивается легочная гипертензия.

На современном этапе ведущими в диагностике ПМК и в целом недифференцированной дисплазии соединительной ткани являются клинико-эхокардиографические критерии, поскольку молекулярно-генетические аспекты проблемы остаются недостаточно разработанными из-за сложности и дороговизны методик. Поэтому эхокардиографическая оценка структурно-функционального состояния митрального клапана должна включать не только характеристику провисания створок и степень регургитации, но и отражать структурные изменения тканей клапана.

Осложнения

В 2-4% случаев ПМК приводит к серьезным осложнениям [37]. Несмотря на небольшую частоту их развития, проблема выделения среди лиц с ПМК больных с повышенным риском осложнений становится особенно актуальной, если принять во внимание преимущественно молодой возраст этой категории пациентов.

Основными осложнениями течения первичного ПМК являются:

- острая митральная недостаточность → сердечная недостаточность;
- хроническая митральная недостаточность → сердечная недостаточность;
- инфекционный эндокардит;
- тромбоэмболия;
- нарушения ритма сердца;
- внезапная смерть.

Острая митральная недостаточность возникает из-за отрыва сухожильных нитей от створок митрального клапана (синдром «болтающегося» клапана). Подтвердить отрыв сухожильных нитей позволяет эхокардиографическое исследование [48]. «Болтающаяся» створка или ее часть не связана с подклапанными структурами, движется хаотически, проникает во время систолы в полость левого предсердия. Определяется большой регургитантный поток по допплеру [2]. У лиц молодого и среднего возрастов причинами острой митральной недостаточности могут явиться тупая травма грудной клетки, чрезмерная физическая нагрузка на фоне миксоматозной дегенерации хорд. В пожилом возрасте данное осложнение часто развивается у женщин с выраженной миксоматозной дегенерацией митрального клапана и артериальной гипертензией [16].

Хроническая митральная недостаточность у больных с ПМК является возрастно-зависимым феноменом и обычно развивается после 40-летнего возраста [42]. Чаще формируется при преимущественном пролапсе задней створки клапана и носит при этом более выраженный характер [38].

Для оценки тяжести митральной недостаточности определяют процент регургитации от величины ударного объема крови левого желудочка по вентрикулограмме или цветной допплеркардиограмме [9]:

- I степень («мягкая») – регургитация менее 20% от УО;
- II степень (умеренная) – регургитация 20-40% от УО;
- III степень (средней тяжести) – регургитация 40-60% от УО;
- IV степень (тяжелая) – регургитация более 60% от УО.

Недостаточность митрального клапана служит предпосылкой к развитию сердечной недостаточности.

Структурные особенности створок и подклапанного аппарата при ПМК предрасполагают к возникновению инфекционного эндокардита. При наличии бактериемии возбудитель оседает на измененных створках с последующим развитием воспаления и образованием вегетаций. Существует мнение, что около 30% случаев первичного инфекционного эндокардита на самом деле развивается на фоне ПМК [36].

Еще одним серьезным осложнением ПМК является тромбоэмболия с миксоматозно измененных митральных створок. Учитывая относительную редкость тромбоэмболических осложнений у лиц с ПМК, предполагается, что для их развития, помимо наличия миксоматозной дегенерации, требуются дополнительные факторы, в том числе усиление агрегационной функции тромбоцитов [16].

Диапазон аритмий, выявляемых при ПМК, отличается разнообразием: синусовая аритмия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, пароксизмальная и постоянная мерцательная аритмия, желудочковая тахикардия, атриовентрикулярные блокады, синдромы слабости синусового узла, предвозбуждения желудочков и др. Частота обнаружения нарушений ритма сердца зависит от метода обследования (обычная ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочные тесты) и варьирует от 15 до 90% [8, 20]. Обсуждаются различные аритмогенные механизмы у пациентов с ПМК: вегетативная дисфункция, повышенная электрическая активность клеток левого предсердия, подвергающегося в период систолы раздражению пролабирующей миксоматозно измененной створкой митрального клапана или регургитирующей высокоскоростной струей крови, увеличение размеров левого предсердия, аномальная тракция папиллярных мышц и др. [8, 20].

Частота внезапной смерти при ПМК зависит от многих факторов, основными из которых являются электрическая нестабильность миокарда в виде желудочковых аритмий при наличии синдрома удлиненного интервала QT, сопутствующей митральной недостаточности [27, 33].

Прогностические факторы

Прогноз первичного ПМК различен у больных, имеющих факторы риска развития серьезных осложнений и без таковых. При отсутствии угрожающих осложнениями факторов прогноз первичного ПМК вполне благоприятный в подавляющем большинстве случаев.

Это подтверждается не отличающейся от среднепопуляционной продолжительность жизни данных пациентов [1].

Г.И. Сторожаковым и соавт. [16] предложено выделять следующие группы больных (по степени риска развития осложнений):

Группа низкого риска – пациенты с наличием изолированного систолического щелчка, глубина ПМК менее 10 мм, миксоматозная дегенерация 0 степени, клинические проявления отсутствуют или являются отражением синдрома психовегетативной дисфункции.

Группа среднего риска – пациенты с наличием изолированного систолического щелчка, глубиной ПМК более 10 мм, при эхокардиографии выявляется миксоматозная дегенерация I-II степени, митральная регургитация 0-I степени, возраст старше 45 лет.

Группа высокого риска – пациенты с наличием систолического щелчка и позднего систолического шума, при эхокардиографии глубина ПМК более 12 мм, миксоматозная дегенерация II-III степени, митральная регургитация II-III степени, возраст старше 50 лет, наличие мерцательной аритмии, артериальной гипертонии. Выявляется умеренное расширение полостей сердца без значительного снижения показателей сократимости, сердечная недостаточность не выше II ФК.

Группа очень высокого риска – пациенты с систолическим щелчком и поздним систолическим шумом или изолированным систолическим шумом, миксоматозной дегенерацией III степени, митральной регургитацией III степени, эхокардиографическими признаками разрыва хорд, мерцательной аритмией, увеличением камер сердца, сердечной недостаточностью III-IV ФК, транзиторными ишемическими атаками, перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения, инфекционным эндокардитом или с признаками текущего эндокардита.

В амбулаторной практике наиболее часто встречаются пациенты со следующими эхокардиографическими характеристиками ПМК: пролабированием I-II степени с отсутствием или митральной регургитацией I-II степени, миксоматозной дегенерацией 0-I степени, которые также требуют дифференцированного подхода при диспансеризации и решении вопросов врачебной экспертизы [20].

Основным механизмом гемодинамических расстройств (острая и хроническая митральная недостаточность, сердечная недостаточность) у больных ПМК выступает митральная регургитация. Установлено, что наличие митральной регургитации даже при отсутствии признаков сердечной недостаточности значительно повышает риск осложнений и ухудшает долгосрочный прогноз [16].

Прогрессирование митральной регургитации и трансформация бессимптомного ПМК в гемодинамически значимый происходит в 15-40% случаев [6, 15]. Следует учитывать, что митральная регургитация может не регистрироваться в покое. Высокую предсказательную ценность в отношении неблагоприятного течения заболевания имеет спровоцированная во время стресс-эхокардиографии регургитация на митральном клапане. Так, динамическая нагрузка индуцировала развитие митральной регургитации у 32% пациентов с ПМК без митральной регургитации в покое, из них у 53% больных в процессе динамического наблюдения в течение 12-56 месяцев отмечено развитие ряда осложнений: обмороков, преходящих ишемических атак, эндокардита, тяжелой застойной сердечной недостаточности, внезапной смерти [45].

Факторами риска развития «чистой» (не воспалительной) митральной недостаточности при синдроме пролабирования, по данным двухмерной эхокардиографии, являются: дилатация левого атриовентрикулярного отверстия, пролапс преимущественно задней митральной створки, утолщенность задней митральной створки [49].

К прогностическим критериям тяжелой митральной недостаточности при ПМК относят: наличие флотирующей створки митрального клапана или части створки, III степень митральной регургитации, ориентированной в противоположном пораженной створке направлении, фракцию регургитации 45-55% (либо отношения площади митральной регургитации к площади левого предсердия 47±3%), высокую скорость регургитирующего потока (≥4,5 м/с), конечный диастолический размер левого желудочка более 5,7 см, реверсию волны S потока легочной вены [21].

В случаях ПМК без регургитации риск инфекционного эндокардита почти такой же, как и в общей популяции – 0,0046%. Риск инфекционного эндокардита в 13 раз выше популяционного при ПМК с изолированным поздне- или голосистолическим шумом – 0,059% [2]. ПМК без регургитации стратифицируют в группу низкого риска развития инфекционного эндокардита, ПМК с регургитацией и/или утолщением створок – в группу среднего риска. Высокий риск развития инфекционного эндокардита имеют больные ПМК с проведенной хирургической коррекцией – протезированием клапана и с ранее перенесенным инфекционным эндокардитом [13, 35].

С более частым развитием митральной регургитации ассоциируется глубокий (более 10 мм) ПМК [16]. Кроме того, между глубоко пролабирующей створкой и клапанным кольцом образуется так называемая «третья камера» левого желудочка, депонирующая определенный объем крови, что приводит к уменьшению сердечного выброса и вносит вклад в формирование недостаточности кровообращения [26].

Митральная регургитация обычно связана с прогрессированием миксоматозной дегенерации клапанных створок [15, 22]. Выявление лиц с миксоматозной дегенерацией створок представляется очень важным, поскольку большинство осложнений ПМК (тяжелая недостаточность митрального клапана, требующая хирургического лечения, инфекционный эндокардит, тромбоэмболии) в 95-100% случаев отмечено при наличии миксоматозной дегенерации створок [12].

Факторами риска тромбоэмболии при ПМК являются: миксоматозно измененные створки митрального клапана, дилатация левого предсердия, мерцательная аритмия, усиление агрегационной функции тромбоцитов [1, 16].

Риск тяжелого течения ПМК повышают прогностически значимые аритмии. Несмотря на то, что механизмы развития аритмии могут быть непосредственно не связаны с пролабированием митрального клапана, нарушения сердечного ритма у больных ПМК имеют самостоятельное клиническое и прогностическое значение, так как оказывают отрицательное влияние на

гемодинамику, а ряде случаев являются причиной летального исхода. К прогностически значимым (жизненно опасным) нарушениям ритма и проводимости при ПМК относят желудочковые экстрасистолы высоких градаций (политопные, бигеминия, парные, короткие эпизоды («пробежки») тахикардии, ранние типа «R на T»), пароксизмальные наджелудочковые и желудочковые тахикардии, атрио-вентрикулярные блокады II-III степени. При ПМК в 8 раз чаще, чем у здоровых людей, встречается синдром WPW [18, 20]. Предиктором желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков является синдром удлиненного интервала QT [14].

К факторам риска внезапной смерти относятся: синкопальные состояния, выраженная митральная регургитация, наличие прогностически неблагоприятных аритмий, удлинение интервала QT, случаи внезапной смерти у родственников [14, 33].

Таким образом, основными факторами риска осложнений (сердечная недостаточность, инфекционный эндокардит, тромбоэмболия, аритмии, внезапная смерть) при первичном ПМК являются:

- ► гемодинамически значимая митральная регургитация;
- ► III степень пролабирования митральных створок;
- ► миксоматозная дегенерация митрального клапана;
- ► удлинение интервала QT;
- ► наличие в анамнезе синкопальных состояний, случаев внезапной смерти среди ближайших родственников.

Заключение

Первичный ПМК, являющийся достаточно распространенным состоянием, представляет собой важную и часто неадекватно оцениваемую интернистами проблему. Результаты эхокардиографического исследования свидетельствуют о широком спектре морфологических изменений митрального клапана: от неглубокого пролабирования неизмененных створок без митральной регургитации (функциональное пролабирование) до случаев выраженной миксоматозной дегенерации не только створок, но и других компонентов митрального комплекса с гемодинамически значимой митральной регургитацией. При этом указывается на невозможность зачастую провести четкую границу между функциональным и структурно-функциональным ПМК, поскольку ранние стадии миксоматозной дегенерации могут не выявляться ультразвуковыми методами [15]. В то же время ПМК с эхокардиографически выявляемыми признаками миксоматозной дегенерации и митральной регургитации свидетельствует о повышенном риске осложнений. Риск-стратификация пациентов с пролабированием митрального клапана позволяет сформировать относительно однородные группы и осуществлять дифференцированный подход при оценке тяжести и прогноза в гетерогенной группе первичного ПМК, характеризующейся широким диапазоном клинических и параклинических проявлений.

Литература

1. Барт, Б.Я. Пролабирование митрального клапана в практике терапевта и кардиолога / Б.Я. Барт, В.Ф. Беневская // Тер. архив. – 2003. – №1. – С. 10-15.
2. Белозеров, Ю.М. Пролапс митрального клапана / Ю.М. Белозеров // [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.mks.ru/ library/books/bum/kniga02/kn_oglav.html.
3. Бельгов, А.Ю. Соединительнотканные дисплазии сердечно-сосудистой системы / А.Ю. Бельгов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2003. – 47 с.
4. Гордон, И.Б. Конституциональные (генетически обусловленные) вегетативная дистония и соединительнотканная дисплазия при идиопатическом пролапсе митрального клапана / И.Б. Гордон, В.М. Рассохин, Т.Н. Никитина // Кардиология. – 1984. – №1. – С. 63-67.
5. Дупляков, Д.В. Возможности стресс-эхокардиографии в диагностике патологии митрального клапана. Часть II / Д.В. Дупляков, В.М. Емельяненко // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 99-103.
6. Земцовский, Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб.: Политекс; 2000. – 115 с.
7. Клеменов, А.В. Первичный пролапс митрального клапана / А.В. Клеменов. – Нижний Новгород; 2002. – 46 с.
8. Мартынов, А.И. Пролапс митрального клапана. Часть II. Нарушения ритма и психологический статус / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова // Кардиология. – 1998. – №2. – С. 74-80.
9. Мутафьян, О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2005. – 480 с.
10. Мутовин, Г.Р. Основы клинической генетики / Г.Р. Мутовин. – М.: Высшая школа; 2001. – 234 с.
11. Мухарлямов, Н.М. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты) / Н.М. Мухарлямов, А.М. Норузбаева, Д.Н. Бочкова // Тер. архив. – 1981. – №1. – С. 72-77.
12. Остроумова, О.Д. Пролапс митрального клапана – норма или патология? / О.Д. Остроумова, О.Б. Степура, О.О. Мельник // Русский медицинский журнал. – 2002. – №28. – С. 1314-1317.
13. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литтерра; 2005. – 972 с.
14. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. – 400 с.
15. Сторожаков, Г.И. Эхокардиографическая оценка состояния митрального аппарата и осложнения пролабирования митрального клапана / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина // Тер. архив. – 1998. – №4. – С. 27-32.
16. Сторожаков, Г.И. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Малышева // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 6. – С. 287-290.
17. Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. – М.: Медицина; 1991. – 480 с.
18. Трисветова, Е.Л. Малые аномалии сердца / Е.Л. Трисветова, А.А. Бова // Клин. мед. – 2002. – №1. – С. 9-15.
19. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Мир; 1993. – 347 с.
20. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н.

Гладких. – Ставрополь; 2005. – 247 с.
21. Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.В. Швецова. – Томск: Сибирский издательский дом; 2004. – 144 с.
22. Avierinos, J.F. Progression of mitral regurgitation in patients with mitral valve prolapse: A community study / J.F. Avierinos, D. Mohty, M.J. Enriquez-Sarano // Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41 (Suppl. B). – P. 515.
23. Barber, J.E. Myxomatous mitral valve chordae: Mechanical properties / J.E. Barber, N.B. Rattliff, D.M. Cosgrove // Heart Valve Dis. – 2001. – Vol. 10 (3). – P. 320-324.
24. Barlow, J.B. Mitral valve billowing and prolapse – an overview / J.B. Barlow // Aust. N. Z. J. Med. – 1992. – Vol. 22 (5). – P. 541-549.
25. Boudoulas, H. Mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic, classification and pathogenesis symptoms / H. Boudoulas, A. Kolibash, P. Baker et al. // Am. Heart J. – 1989. – Vol. 118. – P. 796-818.
26. Boudoulas, H. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse/ mitral valvular regurgitation: effects on circulation / H. Boudoulas, C.F. Wooley // J. Cardiol. – 2001. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. 15-20.
27. Bourdarias, J.P. Mitral valve prolapse: a severe abnormality? / J.P. Bourdarias // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 1991. – Vol. 84 (7). – P. 981-986.
28. Cheng, T.O. Mitral leaflet billowing and prolapse: its prevalence around the world / T.O. Cheng, J.B. Barlow // Angiology. – 1989. – Vol. 40 (2). – P. 77-87.
29. Chou, H.T. Association between fibrillin-1 gene exon 15 and 27 polymorphisms and risk of mitral valve prolapse / H.T. Chou, Y.R. Shi, Y. Hsu // J. Heart Valve Dis. – 2003. – Vol. 12. – P. 475-481.
30. Cole, W. Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves / W. Cole, D. Chan, A.S. Hickey // Biochem. J. – 1984. – Vol. 219 (2). – P. 451-460.
31. Curti, H.J. Mitral valve prolapse and cusps elasticity / H.J. Curti, S.A. Silveira, P.S. Sanches // Arq. Bras. Cardiol. – 1994. – Vol. 62. – P. 425-426.
32. Disse, S. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2–p12.1 / S. Disse, E. Abergel, A. Berrebi // Am. J. Hum. Genet. – 1999. – Vol. 65. – P. 1242-1251.
33. Dollar, A.L. Morphologic comparison of patients with mitral valve prolapse who died suddenly with patients who died from severe valvular dysfunction of other conditions / A.L. Dollar, W.C. Roberts / J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 17. – P. 921.
34. Freed, L.A. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4 / L.A. Freed, J.S. Acierno, D. Dai // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – Vol. 72. – P. 1551-1559.
35. [Freed, M.] Фрид М., Грайнс С. Кардиология в таблицах и схемах / М. Фрид, С. Грайнс – М., 1996. – 736 р.
36. Ginghina, C. Endocardita infectiosa pe prolaps de valva mitrala / C. Ginghina, C. Carp, D. Rogozea // Rev. Med. Interna. – 1990. – Vol. 42. – P. 49-58.
37. Hradec, J. Chaning views on mitral valve prolapse / J. Hradec // Vnitr-Lek. – 1992. – Vol. 38 (6). – P. 589-597.
38. Kim, S. Natural history of idiopathic mitral valve prolapse: severity of mitral regurgitation and the prognosis / S. Kim, T. Kuroda, M. Nishinaga // J. Cardiol. – 1994. – Vol. 24, Suppl. 38. – P. 43-47.
39. Kitlinski, M. Variability of heart auscultation in patients with mitral valve prolapse / M. Kitlinski, W. Piwowarska, E. Konduracka // Przegl. Lek. – 1999. – Vol. 56. – P. 783-786.
40. Loeys, B. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome / B. Loeys, L. Nuytinck, I. Delvaux // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161. – P. 2447-2454.
41. McKusik, V.A. Mendelian Inheritance in Man / V.A. McKusik. – Baltimore, 1994. – 240 p.
42. Murakami, H. Site-related difference in the prevalence of mitral valve prolapse. Relation to the prevalence and severity of mitral regurgitation / H. Murakami, S. Yonekura, K. Sudoh // Jpn. Heart J. – 1991. – Vol. 32 (6). – P. 785-798.
43. Philibert, R.A. Role of elastin polymorphisms in panic disorder / R.A. Philibert, J.J. Nelson, B. Bedell // Am. J. Med. Genet. – 2003. – Vol. 117. – P. 7-10.
44. Shari, B. Lambert Обнадеживающие новые данные в отношении оценки пролапса митрального клапана / B. Shari // Клин. мед. – 2002. – №7. – С. 80.
45. Stoddard, M.F. Exercise-induced mitral regurgitation is a predictor of morbid events in subjects with mitral valve prolapse / M.F. Stoddard, C.R. Prince, S. Dillon // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25. – P. 693-699.
46. Strahan, N.V. Inheritance of the mitral valve prolapse syndrome: discussion of the three-dimensional penetrance model / N.V. Strahan, E.A. Murphy, N.J. Fortuin // Am. J. Med. – 1983. – Vol. 74. P. 967-972.
47. Takamato, T. Prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative / T. Takamato, M. Nitta, T. Tsujibayashi // J. Cardiol. – 1991. – Vol. 21 (25). – P. 75-86.
48. Vahanian, A. Guidelnes on the management of valvular heart disease / A. Vahanian, H. Baumgartner, J. Bax // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (2). – P. 230-268.
49. Weissman, N.J. In vivo mitral valve morphology and motion in mitral valve prolapse / N.J. Weissman, R. Pini, M.J. Roman // Am. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 73 (15). – P. 1080-1088.

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 в формате RTF (помещается в отдельный файл),** 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 (помещается в отдельный файл)** 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. Дисплазия 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 **(помещается в отдельный файл)** 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 M) или CD-диске (CD-RW, DVD) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно на дискете сделать директорию «COPI» 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 15.04.2005г.