

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2007, № 4

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ**



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор В.Б. Шуматов

Редакционная коллегия:

Н.Н. Беседнова, В.А. Воробьев, Б.И. Гельцер, Е.В. Елисеева, Ю.В. Каминский, Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, В.Н. Лучанинова, Е.В. Маркелова (отв. секретарь), В.И. Невожай, В.А. Невзорова (зам. главного редактора), В.А. Петров, Б.А. Сотниченко, В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский

Редакционный совет:

А.Ф. Беляев, А.В. Гордеев, С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, Г.А. Заяц, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Д.Б. Ларионова, В.Я. Мельников, П.А. Мотавкин, Н.С. Мотавкина, А.Я. Осин, А.А. Полежаев, Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Л.Н. Трусова, Г.И. Цывкина, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baoshang (КНР)

Научный редактор О.Г. Полушин

«Тихоокеанский медицинский журнал», 2007, № 4 (30)

Тихоокеанский медицинский журнал <i>Учредители:</i> Владивостокский государственный медицинский университет, Департамент здравоохранения администрации Приморского края, НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Краевой клинический центр охраны материнства и детства <i>Свидетельство о регистрации</i> <i>Министерства РФ по делам печати,</i> <i>телерадиовещания и средств массовых</i> <i>коммуникаций</i> <i>ПИ № 77–13548 от 20.09.2002 г.</i>	Адрес редакции: 690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4, Владивостокский государственный медицинский университет Тел./факс (4232) 45-77-80 Редактор О.Н. Мишина Зав. редакцией Л.В. Бирилло Технический редактор А.В. Яунвалкс Тел. (4232) 45-56-49 Корректор О.М. Тучина	Издательство «МЕДИЦИНА ДВ» 690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4; тел. 45-56-49 Сдано в набор 15.10.2007 г. Подписано в печать 20.11.2007 г. Печать офсетная. Формат 60×90/8 Усл. печ. л. 12,5. Заказ № 233. Тираж 1000 экз. Отпечатано в типографии № 1 г. Харбин (Китай) Цена свободная
---	--	--

Передовые статьи

<i>Осин А.Я., Ускова А.В., Сенотрусов С.Н.</i> Клинико-патогенетическая группировка и современные критерии диагностики хронических обструктивных заболеваний у детей и подростков.....	5
---	---

Обзоры литературы

<i>Федянина Л.Н., Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М., Каленик Т.К., Блинов Ю.Г.</i> Лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище на основе нуклеиновых кислот различного происхождения.....	9
<i>Поливанова Т.В.</i> Синдром желудочной диспепсии: особенности в различных возрастных группах.....	13

Оригинальные исследования

<i>Ерохина Л.Г., Савина О.Г., Гельцер Н.Л.</i> Инфекционный мононуклеоз у детей города Владивостока.....	16
<i>Мостовая И.Д., Каредина В.С., Лучанинова В.Н.</i> Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхального дерева и альвеолярной ткани в динамике экспериментальной пневмонии.....	18
<i>Раков А.В., Шубин Ф.Н., Кузнецова Н.А.</i> Особенности инфекции, вызванной <i>Salmonella</i> <i>Enteritidis</i> , не содержащей плазмиды вирулентности.....	21
<i>Мартинова А.В.</i> Чувствительность к антибиотикам штаммов <i>Streptococcus</i> <i>Pneumoniae</i> , возбудителей инвазивных инфекций.....	24
<i>Дьяченко С.В., Мятлик Е.А., Топалов К.П.</i> Методологические аспекты сдерживания резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.....	26
<i>Полежаев А.А., Ступина С.В., Булатова О.Н.</i> Профилактика и лечение послеоперационных осложнений при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого с применением неоадьювантной терапии.....	29
<i>Стрижелецкий В.В., Альтмарк Е.М., Жемчужина Т.Ю.</i> Симультанные лапароскопические операции на органах малого таза и передней брюшной стенки.....	32
<i>Вавренчук В.В.</i> Противоорганные антитела у наркозависимых больных, их параспецифичность и цитотоксичность.....	34
<i>Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Халидов О.Х., Рыбаков Г.С., Алиев Д.З., Шебзухов А.Э.</i> Выбор способа хирургического лечения гнойно-некротических осложнений панкреонекроза.....	38
<i>Кокорина В.Э.</i> Формирование посттравматической рубцовой деформации гортани и трахеи.....	40
<i>Хотимченко М.Ю., Разина Т.Г., Шилова Н.В., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Лопатина К.А., Хотимченко Ю.С., Зуева Е.П.</i> Профилактический эффект альгината кальция при повреждении слизистой оболочки желудка, вызванном индометацином, у крыс.....	42
<i>Коцюба А.Е., Беспалова Е.П., Черток В.М.</i> Влияние оксида азота на реактивность сосудов микроциркуляторного русла при воздействии лазером.....	44
<i>Плехова Н.Г., Охотина С.В., Дробот Е.И., Сомова Л.М.</i> Нитроксидаобразующая активность нейтрофилов при псевдотуберкулезной и листериозной инфекциях.....	47
<i>Каминский Ю.В., Тимошенко В.С., Полушин О.Г., Колесников В.И.</i> Инвазивные и генерализованные микозы.....	50

<i>Парилова О.В., Капустина Т.А., Коленчукова О.А., Лисица Д.Н., Кин Т.И.</i> Хронические гаймориты хламидийной этиологии: частота выявления, клинико-иммунологические особенности.....	54
<i>Пучков К.В., Иванов В.В.</i> Эндовидеохирургия «малых пространств»: особенности реакции системы гемостаза.....	58
<i>Горшеев А.Н., Обьденникова Т.Н., Усов В.В., Беньковская О.П.</i> Комплексный подход к профилактике гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных.....	62
<i>Дмитриева О.А., Шевцов В.Д., Гончаренко Д.В., Юртаева Е.А.</i> Проблема врачебной ошибки в urgentной ситуации.....	64
<i>Станкевич Р.В., Туркутоков В.Б., Чалдина Л.Н.</i> Видовая характеристика представителей рода <i>Candida</i> при кандидозном вульвовагините у беременных.....	68
<i>Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А., Слуцкая Т.Н., Юферева А.Л.</i> Морфология яичников андрогенизированных крыс на фоне приема экстракта из кукумарии.....	70

Методика

<i>Фомина С.Л., Обьденников Г.Т., Кабанов Е.Н.</i> Диагностика рака гортани методом компьютерной дермографии.....	73
<i>Григорук А.А., Кравцов Ю.А., Ковалев В.А., Чейшвили А.М.</i> Применение хирургического клея МК-7М в хирургии грыж брюшной стенки: экспериментальное и клиническое исследование.....	76
<i>Невожай В.И., Мюллер Е.С.</i> Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов при раке молочной железы.....	79
<i>Коришкова О.А., Шаркова В.А.</i> Цитокины как иммунологические индикаторы здоровья женщин постменопаузального возраста.....	81

Организация здравоохранения

<i>Юдина А.С., Абышева И.Л., Юдин С.В., Жерновой М.В.</i> Организационные проблемы профилактической онкологии органов репродуктивной системы женщин.....	83
<i>Елисеева Е.В., Гайнуллина Ю.И., Матвейчук М.В., Гайнуллин Р.Г.</i> Системный подход к проведению клинико-экономического анализа периоперационной антибиотикопрофилактики.....	85
<i>Кривелевич Е.Б., Шведенко И.В.</i> Характеристика стоматологического здоровья населения Владивостока (по результатам социологического исследования).....	88
<i>Генайло С.П., Вьюгова О.В.</i> Распространенность детской и подростковой шизофрении в Приморском крае.....	92

Вопросы философии

<i>Шаповалов В.П.</i> Проблема генезиса человеческой свободы в свете естественной научной картины мира.....	94
---	----

История медицины

<i>Исаева Г.П., Шевченко И.П., Каращук Е.В., Захарова И.А.</i> Драматические страницы истории медицины Приморья.....	96
--	----

Хроника

IV Дальневосточный конгресс «Человек и лекарство».....	99
11-я Дальневосточная выставка-ярмарка «Печатный двор - 2007».....	100

Editorials

- Osin A.Ya., Uskova A.V., Senotrusov S.N.*
Clinical and pathogenetic classification
and modern criteria to diagnose children and teenagers'
chronic obstructive respiratory diseases 5

Review

- Fedyanina L.N., Besednova N.N., Epstein L.M.,
Kalenik T.K., Blinov Yu.G.*
Various nucleic acids-containing drugs and dietary supplements 9
Polivanova T.V.
Gastric indigestion syndrome: peculiarities with respect
to various age groups 13

Original Investigation

- Erochina L.G., Savina O.G., Geltser N.L.*
Infections mononucleosis from children in Vladivostok city 16
Mostovaya I.D., Karedina V.S., Luchaninova V.N.
Morphofunctional description of mucous tunic
of bronchial tree and alveolar tissue in progression
of experimental pneumonia 18
Rakov A.V., Shubin F.N., Kuznetsova N.A.
Features of infection brought on Salmonella enteritidis
with no virulence plasmids 21
Martynova A.V.
Antimicrobial agents susceptibility *S. pneumoniae*
isolates gained in invasive forms of infection 24
Dyachenko S.V., Myatlik E.A., Topalov K.P.
Multidrug resistance to antibiotics and ways
to manage it: a methodology approach 26
Polezhaev A.A., Stupina S.V., Bulatova O.N.
Prevention and treatment of postoperative complications
during combination therapy of non-small cell cancer
of lung using neoadjuvant multidrug chemotherapy 29
Strizheletsky V.V., Altmark E.M., Zhemchuzhina T.Yu.
Simultaneous laparoscopic operations on small
pelvic organs and frontal abdominal wall 32
Vavrenchuk V.V.
Antiorganic autoantibodies in drug addict patients,
their paraspecificity and cytotoxicity 34
*Briskin B.S., Dibirov M.D., Khalidov O.Kh.,
Rybakov G.S., Aliev D.Z., Shebzukhov A.E.*
Choosing method of surgery to cure suppurative
and necrotic complications of pancreatonecrosis 38
Kokorina V.E.
Formation of posttraumatic cicatricial
deformity in larynx and trachea 40
*Khotimchenko M.Yu., Razina T.G., Shilova N.V., Amosova E.N.,
Krylova S.G., Lopatina K.A., Khotimchenko Yu.S., Zueva E.P.*
Prophylactic effect of calcium alginate in case
of indomethacin-induced injuries
of mucous coat of rat's stomach 42
Kotsuba A.E., Bepalova E.P., Chertok V.M.
Laser-induced nitric oxide action
on microvasculature vessels reactivity 44
Plekhova N.G., Okhotina S.V., Drobot E.I., Somova L.M.
Nitric oxide-generating activity of neutrophils
in case of pseudotuberculous and listerious infections 47
Kaminsky Yu.V., Timoshenko V.S., Polushin O.G., Kolesnikov V.I.
Invasive and generalized mycoses 50

- Parilova O.V., Kapustina T.A., Kolenchukova O.A.,
Lisitza D.N., Kin T.I.*
Chronic maxillary sinusitis of chlamidia etiology: detection rate and
clinical and immunological features 54
Puchkov K.V., Ivanov V.V.
"Small spaces" endovideosurgery:
features of hemostasis system response 58
*Gorsheev A.N., Obydennikova T.N.,
Usov V.V., Benkovskaya O.P.*
The complex approaches to prophylaxis
of septic complications in severe burn patients 62
Dmitrieva O.A., Shevtsov V.D., Goncharenko D.V., Yurtaeva E.A.
The problem of medical error in an emergency 64
Stankevich R.V., Turkutuykov V.B., Chaldina L.N.
Candida species description in case
of vulvovaginal candidiasis in pregnancy 68
*Zenkina V.G., Karedina V.S., Solodkova O.A.,
Slutskaya T.N., Yufereva A.L.*
Ovary morphology in androgenized rats
when taking cucumaria-containing extract 70

Methods

- Fomina S.L., Obydennikov G.T., Kabanov E.N.*
Diagnosing larynx cancer using computer dermatography 73
Grigoryuk A.A., Kravtsov Yu.A., Kovalev V.A., Cheyshvili A.M.
Medical glue MK-7M in abdominal hernia surgery:
experimental and clinical investigation 76
Nevozhay V.I., Muller E.S.
Immunohistochemical study of steroid
hormone receptors in case of breast cancer 79
Korshukova O.A., Sharkova V.A.
Cytokines as immunological indicators
of postmenopausal women's health 81

Public Health Organization

- Yudina A.S., Abizyaeva I.L., Yudin S.V., Zhernovoy M.V.*
Organizational problems of prophylactic oncology
of women's genital system 83
Eliseeva E.V., Guynullina Yu.I., Matveychuk M.V., Guynullin R.G.
System approach to making clinical and economic
assessment of perioperative antibiotic prophylaxis 85
Krivelevich E.B., Shvedenko I.V.
Vladivostok residents' dental health
(based on the results of sociological studies) 88
Genailo S.P., Vuygova O.V.
Prevalence of children's and teenage schizophrenia
in Primorye region 92

Philosophy Questions

- Shapovalov V.P.*
The problem of human freedom genesis
in term of modern scientific worldview 94

Medical History

- Isaeva G.P., Shevchenko I.P., Karaschuk E.V., Zakharova I.A.*
Dramatic chapters in Primorsky krai medical history 96

Narratives

- IV Far-Eastern Congress "A MAN AND A DRUG" 99
11 Far-Eastern Exhibition-Fair "PRINTING YARD 2007" 100

УДК 616.24-007.271-036.12-053.2

А.Я. Осин, А.В. Ускова, С.Н. Сенотрусов

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГРУППИРОВКА И СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, группировка, критерии диагностики, дети и подростки.

В последние годы спектр хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) у детей и подростков претерпел существенные изменения. Это решающим образом сказалось на их структуре и характеристике клинической картины. ХОЗЛ представляет собой гетерогенную группу нозологий, объединенных нарушением бронхиальной проходимости. Кардинальными проявлениями ее являются бронхиальная обструкция или бронхообструктивный синдром. Причем явления бронхиальной обструкции могут иметь обратимый или необратимый характер [4, 5]. Число ХОЗЛ с каждым годом возрастает. Несмотря на общность клинической картины, они имеют различные этиологические факторы и патогенетические механизмы. Определенные трудности представляет их дифференциальная диагностика, определяющая рациональный выбор средств терапии. Существующая классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (Москва, 1995) не содержит выделенных групп ХОЗЛ и требует пересмотра в современных условиях [1, 6].

Цель настоящего исследования состояла в уточнении и усовершенствовании комплексов диагностических критериев ХОЗЛ и в разработке их клинико-патогенетической группировки, доступной к применению в клинической практике различными специалистами детского и подросткового возраста.

Для достижения поставленной цели в исследовании были включены 390 детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 18 лет. Из них было 212 мальчиков (54,4%) и 178 девочек (45,6%). Все обследованные находились на госпитализации в Детской городской клинической больнице и Детской городской больнице № 4 Владивостока в течение 1990–2005 гг. Диагностика ХОЗЛ основывалась на результатах комплексных исследований, включавших клинические, рентгенологические, бронхологические, функциональные, цитологические, иммунологические, гематологические и некоторые специальные методы. Полученные данные статистически обработаны путем биометрического анализа.

Нами была разработана группировка ХОЗЛ на клинико-патогенетической основе, состоящая из трех групп болезней:

1-я группа включала приобретенные ХОЗЛ с диффузным аллергическим (бронхиальная астма) и инфекционным воспалением (хронический обструктивный бронхит), а также с локальными обтурационными нарушениями (инородное тело бронхов);

2-я группа — наследственные заболевания легких с диффузным инфекционно-воспалительным процессом;

3-я группа — врожденные пороки развития легких и бронхов с локальными и диффузными инфекционно-воспалительными изменениями слизистой оболочки бронхиального дерева.

Приобретенные ХОЗЛ были представлены бронхиальной астмой (320 больных), хроническим обструктивным бронхитом (26 больных) и аспирацией инородного тела (18 больных).

Бронхиальная астма — это хроническое бронхолегочное заболевание, протекающее с эпизодами обратимой бронхиальной обструкции, в основе которой лежит гиперреактивность бронхов, гиперсекреция и хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей [2–4]. При анализе родословных пациентов здесь в большинстве случаев выявлялась отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям. В раннем возрасте у них были проявления атопического диатеза, пищевой и лекарственной аллергии, частые заболевания ЛОР-органов. После контакта с причинно-значимыми аллергенами сначала появлялись предвестники, а затем развивался типичный приступ бронхиальной астмы различной тяжести (легкий, среднетяжелый и тяжелый). Основным его проявлением был синдром бронхиальной обструкции, характеризующийся сухим приступообразным спастическим или влажным малопродуктивным кашлем, свистящим дыханием и дистанционными хрипами, одышкой экспираторного типа, вздутием грудной клетки, наличием типичных физикальных изменений в легких. В послеприступном периоде явления бронхиальной обструкции и бронхитические изменения постепенно исчезали. Экстрапульмональные аллергические поражения были представлены аллергическим ринитом, синуситом, ларингитом, трахеитом, атопическим дерматитом, пищевой аллергией. При рентгенологическом исследовании в приступном периоде определялись усиление корневого рисунка и симптомокомплекс вздутия легких. Функциональные тесты, проводимые с помощью компьютерной спирографии и пикфлоуметрии, свидетельствовали об обратимых нарушениях вентиляции обструктивного типа. Цитологический анализ мокроты указывал на аллергическое воспаление мукозальных мембран дыхательных путей. Скарификационные тесты и локальные провокационные пробы со специфическими аллергенами были положительными. Уровень общего и специфических IgE в крови и биологических жидкостях увеличивался.

Диагностическими критериями **хронического обструктивного бронхита** служили разработанные нами группы наиболее информативных признаков:

1) анамнестические (высокая частота бронхолегочных заболеваний в родословных, влияние экологически неблагоприятных факторов, наличие длительных обострений бронхита не реже 2 раз в год на протяжении 2 лет и др.);

2) клинические (продуктивный кашель с отделением незначительного количества мокроты, симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности, деформация грудной клетки, физикальные изменения в легких — жесткое дыхание, диффузные разнонаправленные сухие и разнокалиберные влажные хрипы с обеих сторон, бронхообструктивный синдром и др.);

3) рентгенологические (усиление бронхосудистого рисунка со стойкой локальной или диффузной деформацией);

4) бронхоскопические (наличие диффузного катарального или катарально-гнойного эндобронхита);

5) бронхографические (деформация бронхов без их расширения);

6) функциональные (вентиляционная недостаточность I—II степени, преобладание обструктивного типа нарушений функции внешнего дыхания);

7) гематологические (воспалительная реакция периферической крови — увеличение СОЭ, лейкоцитоз различного типа в зависимости от стадии воспаления, лейкоцитарный дисбаланс, повышение уровня острофазовых белков, признаки анемии);

8) цитологические (при исследовании мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости — признаки деэпителизации, локального лейкоцитоза, дисбаланса, деструкции и вакуолизации клеток, мукоцилиарной недостаточности, микробной колонизации эпителия, нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов);

9) иммунологические (нарушения местного иммунитета, возможно развитие вторичного иммунодефицитного состояния);

10) бактериологические и серологические (выделение патогенной или условно патогенной микрофлоры, нарастание титра антител к антигенам).

Инородное тело бронхов представляет собой приобретенную локальную форму обструкции, развившуюся в результате эндогенной обтурации бронхов. В анамнезе после дополнительного расспроса обнаруживались указания на возможную аспирацию инородного тела. Начало заболевания внезапное, среди полного здоровья, без предшествующих респираторных инфекций. Характерны постоянный или приступообразный спастический кашель, одышка экспираторного типа, локальные изменения в легких (укорочение перкуторного звука, ослабление дыхания и др.). Легочная симптоматика характеризовалась стойкостью или эпизодичностью в зависимости от локализации и степени подвижности инородного тела. Изменение положения тела пациента нередко приводило к изменениям физикальной картины в легких. Явления бронхообструкции со временем нарастали, иногда возникали приступы удушья. Применение бронхо-

спазмолитических средств в это время не оказывало терапевтического эффекта. Спустя 2—3 дня с момента аспирации развивалась пневмония с типичными локальными изменениями, высокой температурой, интоксикацией и дыхательной недостаточностью. Течение инфекционно-воспалительного процесса принимало рецидивирующий характер. Рентгенологически определялись признаки гиповентиляции, вздутия или ателектаза сегмента легкого, а инородные тела были рентгенонегативными. При томографическом исследовании в ряде случаев удавалось определить контуры инородного тела. Решающим методом диагностики являлась бронхоскопия, при которой визуально определялись инородное тело или только грануляции в месте его локализации на фоне воспалительных (локальных катарально-гнойных) изменений слизистой оболочки. Грануляции в участке локализации инородного тела свидетельствовали о его биоорганической природе, разрушении и спонтанном извлечении при кашле. Изменения функции внешнего дыхания указывали на вентиляционные нарушения преимущественно обструктивного типа. Несвоевременно распознанное или нераспознанное инородное тело в бронхах приводило неизбежно к ателектазу, постателектатической пневмонии затяжного течения и формированию метапневмонического сегментарного пневмосклероза.

Группа наследственных заболеваний легких, сопровождающихся бронхообструкцией, включала муковисцидоз (16 пациентов) и синдром Картагенера (4 пациента).

Муковисцидоз, или универсальная, генетически детерминированная экзокринопатия, — это наиболее часто встречающееся моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора, характеризующееся поражением экзокринных желез и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз [3, 4]. В семейном анамнезе характерны заболевания легких и кишечника, предшествовавшие мертворождению и спонтанные аборт. С первых месяцев жизни у больных развивался непрерывно-рецидивирующий процесс в бронхолегочной системе, нередко сопровождавшийся бронхиальной обструкцией. В последующем формировалась хроническая бронхолегочная инфекция. Физическое развитие оценивалось как среднее (4 случая), ниже среднего (5 случаев) и низкое (7 случаев). Дистрофические изменения ногтей и ногтевых фаланг определялись нечасто (4 случая). Деформация грудной клетки выглядела в виде участков западения или выбухания. В период обострения пациентов беспокоил частый влажный приступообразный (коклюшеподобный) кашель с трудно отделяемой вязкой слизисто-гнойной мокротой. Отмечались одышка смешанного типа и региональный цианоз, что указывало на дыхательную недостаточность смешанного типа. Над патологическими участками легких перкуторный звук был укорочен, выслушивались сухие и влажные хрипы. Бронхолегочный процесс, как правило, сопровождался рецидивирующими заболеваниями

ЛОР-органов (синуситы, риниты, отиты и др.). У всех больных была диагностирована смешанная (легочно-кишечная) форма муковисцидоза. Синдром мальабсорбции определялся у всех наблюдаемых в умеренной степени. Локальная бронхолегочная симптоматика сохранялась в период ремиссии и отражала необратимый характер патологического процесса. К рентгенологическим признакам относились распространенные деформации бронхолегочного рисунка (16 случаев) и ателектазы (6 случаев). При бронхоскопии определялись явления гнойного и катарально-гнойного эндобронхита, обтурации бронхов вязким слизисто-гнойным секретом. На бронхограммах прослеживались деформации бронхов и цилиндрические бронхоэктазы (4 случая). При исследовании функции внешнего дыхания были обнаружены стойкие обструктивные и рестриктивные нарушения. Патогномичным лабораторным признаком у всех пациентов являлось увеличение содержания хлоридов в поте, превышающее 60 ммоль/л. В последующем клиническая картина имела тенденцию к прогрессированию с кратковременными периодами улучшения и формированием диффузного пневмофиброза.

Синдром Картагенера, или синдром неподвижных ресничек (первичной цилиарной дискинезии), представляет собой наследственный дефект строения эпителия слизистой оболочки дыхательных путей и относится к заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования и 50%-й пенетрантностью гена [1, 4]. Он рассматривается и как наследственная патология, и как порок развития цилиарного аппарата (недостаточность отростков микротубулярных пар ресничек). Эти нарушения приводят к возникновению первичной мукоцилиарной недостаточности со всеми возникающими отсюда последствиями (снижение мукоцилиарного транспорта, мукостаз, воспаление слизистых оболочек и т.д.). Генеалогический анамнез у больных был отягощен хронической бронхолегочной патологией. С первых недель (в 2 случаях) и месяцев (в 2 случаях) жизни появились заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые многократно повторялись и в последующем принимали непрерывно-рецидивирующий характер. В манифестный период наблюдается влажный кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты. Характерны признаки одышки и регионарного цианоза, дыхательная недостаточность смешанного типа, усиливающиеся при физической нагрузке. Деформации грудной клетки определялись в виде ее западения и уплощения, воронкообразной формы. Дистрофические изменения формы ногтей и концевых фаланг пальцев умеренной степени обнаружены у 2 пациентов. Физическое развитие было ниже среднего (3 случая) и низкое (1 случай). Укорочение перкуторного звука определялось над патологически измененными участками легких, там же выслушивались влажные разнокалиберные хрипы. Как клинически, так и рентгенологически определялось типичное для синдрома Картагенера обратное распо-

ложение внутренних органов (*situs viscerus inversus*). Поражения ЛОР-органов выражались в хронических ринитах (у 3 пациентов) и синуситах (у 4 пациентов), рецидивирующих отитах (у 3 пациентов). Также определялись другие аномалии и пороки развития (сердца, почек, скелета и т.д.). На рентгенограммах органов грудной полости были признаки распространенной деформации легочного рисунка и очаговые уплотнения легочной ткани. При бронхоскопии выявлялся диффузный катарально-гнойный и гнойный эндобронхит и подтверждалось обратное (зеркальное) расположение бронхов. Бронхография позволила установить деформацию бронхов и мелкие кистозные образования в легких (в 2 случаях из 4). Исследования двигательной функции мерцательного эпителия показали ее снижение в 3,6–5,2 раза по сравнению с нормой. Эти результаты в 2 случаях были подтверждены при электронно-микроскопическом исследовании (в 2 не проводилось). Компьютерная спирография позволила выявить нарушения вентиляционной функции легких смешанного типа (с преобладанием обструктивных нарушений). Каких-либо специфических изменений в лабораторных данных не было получено. Течение заболевания с нарастанием тяжести продолжалось в подростковом возрасте (15–18 лет).

Врожденные пороки легких и бронхов, сопровождающиеся бронхообструкцией, относятся к числу редкой патологии, которая встретилась на собственном материале у 6 пациентов и представляла наибольшие диагностические трудности. В эту группу вошли 3 больных с трахеобронхомалией, 2 – с трахеобронхомегалией (синдромом Мунье-Куна) и 1 – с синдромом Вильямса-Кемпбелла.

Трахеобронхомалия представляла собой повышенную подвижность стенок трахеи и бронхов, обусловленную морфологическими дефектами хрящевой и соединительно-тканной основы этих структур. Выраженность дефекта у пациентов не была столь значительной и ограничивалась трахеей и дистальной частью бронхов. «Размягчение» этих участков дыхательных путей приводило к их сужению и нарушению проходимости. Заболевание у них начиналось в раннем возрасте в виде длительно протекающих бронхита и бронхопневмонии с обструктивным синдромом. Периодически возникали явления экспираторного стридора. В клинике определялись частый влажный кашель с отделением мокроты, диффузные сухие и разнокалиберные влажные хрипы в легких, признаки дыхательной недостаточности обструктивного типа. Возникали приступы одышки и цианоза, сухого лающего кашля. Определялись деформации и вздутие грудной клетки. На рентгенограмме в боковой проекции (на выдохе) просвет трахеи имел щелевидную форму. Нарушения вентиляции обструктивного типа подтверждались также при исследовании функции внешнего дыхания. Результаты бронхоскопии подтверждали диагноз. Определялась избыточная подвижность и выбухание в просвет мембранозной части

стенки трахеи и бронхов. В периоде реконвалесценции признаки бронхообструкции сохранялись на фоне бронхоспазмолитической терапии, усиливались при физической нагрузке и присоединении острой респираторной вирусной инфекции. В отдаленном периоде у этих пациентов уменьшались явления стеноза, не формировались пневмосклероз и бронхоэктазы, не наблюдалось постоянной гипоксии и гипоксемии, не потребовалось хирургическое вмешательство. Интенсивность клинических проявлений постоянно уменьшалась, и прогноз оказался благоприятным.

Трахеобронхомегалия, или синдром Мунье-Куна, рассматривался как врожденное расширение трахеи и крупных бронхов, которое обусловлено истончением хрящей и дефицитом эластических и мышечных волокон в мембранозной части трахеи и бронхов. Впервые эта патология проявлялась рецидивирующим ларинготрахеитом, обструктивным бронхитом и затяжной пневмонией с бронхообструктивным синдромом. Клиническая картина была малосимптомной у одного пациента и прогрессирующей у другого, что было связано с развитием распространенного воспалительного процесса в легких и с дыхательной недостаточностью. Кашель был выраженный, влажный с мокротой, вибрирующего характера. Дыхание шумное, «мурлыкающее». Был характерен периодически возникавший бронхообструктивный синдром. Признаки дыхательной недостаточности при обострениях нарастали с возрастом пациентов. Исследование функции внешнего дыхания позволило выявить обструктивные нарушения вентиляции легких. Диагноз был подтвержден данными бронхоскопии. Выявлялось расширение просвета трахеи и бронхов, утолщение стенок с выбуханием в просвет межхрящевых промежутков. Симптом «потери света» положительный. Бронхиальная секреция патологического типа. Рентгенологическим ориентиром являлся характерный признак, выражающийся в равной или превышающей величине диаметра трахеи и поперечника грудного позвонка. Кроме того, на рентгенограммах определялись деформация легочного рисунка с очагами уплотнения, расширение просвета трахеи и крупных бронхов. Течение этой патологии было длительным, лечение — консервативным. Хирургического вмешательства не потребовалось. Прогноз благоприятен.

Синдром Вильямса — Кемпбелла по своей сущности представляет собой недоразвитие хрящевых колец бронхов 3—8-го порядка. Эти изменения обуславливают повышенную подвижность бронхов, развитие неэффективного кашля, нарушение эндобронхиального клиренса и возникновение катарально-гнойного эндобронхита. На собственном материале дефект имел односторонний ограниченный характер. В дебюте у пациента в раннем возрасте наблюдались чередующиеся обструктивный бронхит и бронхопневмония с бронхообструктивным синдромом. В дальнейшем клиника характеризовалась постоянным влажным кашлем с мокротой слизисто-гнойного характера. Ха-

рактерны признаки бронхообструкции, выраженные в различной степени до полного их отсутствия. В легких — сухие высокотональные свистящие и влажные разнокалиберные хрипы. Зарегистрированы характерная деформация и вздутие грудной клетки. При рентгенологическом исследовании определялись усиление и деформация легочного рисунка, кольцевидные просветления с уплотненными стенками (бронходилатации). Бронхоскопически выявлялся катарально-гнойный эндобронхит. Бронхография показала локальные расширения сегментарных бронхов нижней доли левого легкого. На спирограммах определялись выраженные нарушения вентиляции обструктивного типа. Дыхательная недостаточность и физикальные изменения в легких в период ремиссии полностью исчезали. В последующем патологический процесс стабилизировался, развития легочной гипертензии и формирования легочного сердца не произошло. Лечение осуществлялось консервативными методами.

Таким образом, представленная клинико-патогенетическая группировка ХОЗЛ у детей и подростков разработана на основе как патогенетических механизмов их развития, так и особенностей клинических проявлений. Уточнение и усовершенствование критериев диагностики этой группы заболеваний обеспечивает точную верификацию их диагнозов в современных условиях.

Литература

1. Волков И.К., Таточенко В.К., Рачинский С.В. // *Российский педиатр. журн.* — 2004. — № 1. — С. 49–51.
2. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Лев Н.С. // *Педиатрия.* — 2004. — № 1. — С. 62–66.
3. Каганов С.Ю. // *Рос. вестник перинатол. и педиатр.* — 2003. — № 3. — С. 9–16.
4. Климанская Е.В. // *Consilium medicum.* — 1999. — Т. 1, № 6. — С. 245–250.
5. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Волков И.К. // *Педиатрия.* — 2004. — № 1. — С. 1–5.
6. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Каганов С.Ю. // *Рос. вестник перинатол. и педиатр.* — 1996. — № 2. — С. 52–55.
7. Ярцев М.Н., Гомес Л.А. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 1999. — № 2. — С. 24–28.

Поступила в редакцию 11.04.2006.

CLINICAL AND PATHOGENETIC CLASSIFICATION AND MODERN CRITERIA TO DIAGNOSE CHILDREN AND TEENAGERS' CHRONIC OBSTRUCTIVE RESPIRATORY DISEASES

A. Ya. Osin, A. V. Uskova, S. N. Senotrusov
Vladivostok State Medical University

Summary — The authors present clinical and pathogenetic classification of chronic obstructive respiratory diseases prepared with due regard to pathogenesis and mechanisms of disease progression and typical clinical aspects. Their studies allow to define three groups of nosological units. These are: acquired diseases (1st group), hereditary diseases (2nd group) and congenital malformations of lungs and bronchi (3rd group). Clarifying and updating the diagnostic criteria will allow more correct and prompt diagnostic verification.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 5–8.

УДК 613.292:547.963.32

*Л.Н. Федянина, Н.Н. Беседнова, Л.М. Эпштейн,
Т.К. Каленик, Ю.Г. Блинов*

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ НА ОСНОВЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Тихоокеанский государственный экономический университет (г. Владивосток),
НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток),
Тихоокеанский научно-исследовательский рыбохозяйственный центр (г. Владивосток)

Ключевые слова: нуклеиновые кислоты, источники, свойства.

Нуклеиновые кислоты открыл швейцарский ученый Ф. Мишер, который в 1868 г. выделил их в виде нуклеопротеида из ядер лейкоцитов гноя. Он показал, что эти нуклеопротеиды состоят из белка и добавочного соединения, названного им нуклеином (от лат. *nucleus* – ядро). Это соединение, имеющее кислотный характер, получило название нуклеиновой кислоты. Поскольку использование гноя в качестве источника нуклеиновых кислот было связано с большими трудностями, Ф. Мишер перешел на молоки атлантического лосося, заходящего на нерест в Рейн [9]. Молоки оказались очень богаты нуклеиновыми кислотами и особыми белками-протаминами, также открытыми Ф. Мишером [9]. Молоки лососевых рыб служат с тех пор источником нуклеиновых кислот и протамина во многих исследованиях. Кроме этого, для получения нуклеиновых кислот используют дрожжевые клетки, бактерии, эритроциты цыплят, тимус телят, селезенка и печень мышей и крыс, молоки сельди, карпа, осетровых и других рыб, синтетические нуклеотиды различной длины и состава [14].

Интерес к нуклеиновой кислоте как к лекарственному средству по протяженности укладывается в столетний период. Публикации о способности нуклеиновой кислоты повышать общую сопротивляемость организма впервые появились в 1892 г. Нуклеиновую кислоту использовали для лечения волчанки, туберкулеза, холеры, сибирской язвы, стафилококковой и стрептококковой инфекций, дифтерии и др. Особенно подчеркивалось, что под влиянием нуклеиновой кислоты возрастает число элементов белой крови [14, 17].

В настоящее время установлено, что нуклеиновые кислоты – один из важных компонентов интегрального и иммунологического гомеостаза организма [7, 14, 16, 17]. Как известно, в основе нарушения функций организма лежат структурные изменения, которые обусловлены метаболическими расстройствами, в первую очередь синтеза белка. Поскольку перенос генетической информации реализуется от ДНК и РНК на белок, расстройства нуклеинового обмена являют-

ся одной из причин индукции патологических процессов вообще и иммунопатологических в частности [16, 17]. Это объясняет широкий спектр общебиологических эффектов (более 10 различных феноменов) как лекарственных препаратов (нуклеинат натрия, деринат), так и биологически активных добавок (БАД) к пище (ДНКас и ДНКавит, «Биостим»), созданных на основе нуклеиновых кислот. Все эти соединения обладают радиозащитным, иммуномодулирующим действием, стимулируют устойчивость организма к различным инфекциям, устраняют малокровие, повышают содержание гемоглобина, понижают возбудимость нервной системы, увеличивают мышечную силу [2, 7, 14, 16, 17]. Значимость нуклеиновых кислот в жизнедеятельности человека подчеркивает факт торможения клеточного иммунитета у лиц, исключаящих их из питания даже при сохранении его достаточной калорийности [12]. У стариков отмечается снижение содержания низкомолекулярных нуклеиновых кислот и повышение активности нуклеаз. Дефицит нуклеиновых кислот оказывается дополнительным фактором усугубления иммунологических расстройств [12]. Существуют несколько групп препаратов на основе нуклеиновых кислот.

ПРЕПАРАТЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Одним из первых препаратов нуклеиновых кислот, полученных из микроорганизмов, является нуклеинат натрия, разработанный Земсковыми. Нуклеинат натрия – натриевая соль низкомолекулярной дрожжевой РНК, содержащая 1,5–1,6% белка и 2% ДНК. Препарат активен при различных способах введения, обладает иммунологическими свойствами и широким спектром общебиологических эффектов – радиопротекторным и интерферогенным, способностью стимулировать кроветворение, усиливать регенерацию тканей, нормализовать метаболические расстройства. Все это обуславливает успешное применение иммуномодулятора в лечении более чем 50 различных заболеваний, показанием для его назначения является также дефицит любого звена иммунной системы [7].

К препаратам рибонуклеиновых кислот относится ридостин – двуспиральная РНК, полученная из лизата дрожжей, которая обладает практически тем же спектром биологического действия, что и нуклеинат натрия. Ридостин используют в качестве интерферогена, иммуномодулятора, противовирусного, противобактериального и противоопухолевого средства [6].

К препаратам этой группы относится и ларифан – высокомолекулярный индуктор интерферона, представляющий собой двуспиральную РНК фага λ [6].

ПРЕПАРАТЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Наиболее известным препаратом этой группы является деринат – натриевая соль низкомолекулярной нативной ДНК, полученной из молок осетровых рыб, производства ЗАО ФП «Техномедсервис» (г. Москва) [8, 9]. Разработаны две лекарственных формы

препарата (для внутримышечного введения и для наружного и местного применения). Сотрудниками этого же предприятия получены официальный препарат «Ферровир» и БАД к пище — «Биостим». Ферровир — комплекс трехвалентного железа с нативной ДНК осетровых рыб, обладает выраженной противовирусной активностью по отношению к вирусам иммунодефицита человека, гриппа, цитомегаловируса, простого герпеса, японского энцефалита, вируса энцефаломиокардита мышей. Биостим выпускается в виде таблеток белого цвета, содержащих не менее 25 мг нативной двуспиральной ДНК в виде натриевой соли, покрытых кислотоустойчивой оболочкой. Создателями препаратов проведены многочисленные, в основном клинические, исследования по изучению эффективности их использования в различных клиниках и при различных заболеваниях. Область применения этих препаратов весьма обширна: кардиология, пульмонология, андрология, гастроэнтерология, педиатрия, эндокринология, онкология, неврология, хирургия, иммунология [8, 9, 18, 19].

ООО НПФП «Полидан» выпускает препарат «Полидан» (натрия нуклеоспермат) — стандартизованную смесь натриевых солей полихлоргидратов дериватов ДНК и РНК, получаемых из молок осетровых. Препарат выпускается в виде 1,5% раствора для инъекций. Полидан стимулирует гемопоэз, повышает продукцию эндогенных колониестимулирующих факторов, стимулирует продукцию и дифференцировку клетко-предшественников нейтрофильного ряда. Стимулирует противоопухолевую резистентность, тромбопоэз. Он снижает степень иммунодепрессии после лучевой терапии и полихимиотерапии, путем увеличения содержания доли лимфоцитов CD4+ доли в соотношении иммунорегуляторных субпопуляций и сохраняя высокую пролиферативную активность лимфоцитов. Кроме этого, компания предлагает косметическое сырье — «Биоснову Биолокин» — стандартизованную композицию депротеинизированных нуклеиновых кислот из молок осетровых рыб, которая предназначена для введения в парфюмерно-косметические изделия в качестве биоактивного ингредиента [25].

Препарат «Нуклеоспермат натрия» появился на фармацевтическом рынке России в 1995 г., производится компанией «Фармэк» (г. Москва). Это — лекарственное средство, представляющее собой стандартизованную композицию депротеинизированных нуклеиновых кислот, извлекаемых из молок осетровых рыб, характеризующую условиями получения и показателями качества. Выбор молок осетровых рыб в качестве сырья для получения препарата был обусловлен двумя факторами: 1) задачей сведения к минимуму возможности передачи с препаратом прионовой инфекции за счет эволюционной удаленности *Acipenseridae* от *Homo sapiens*; 2) близостью некоторых специфических, функционально значимых показателей структуры ДНК молок осетровых и ДНК лейкоцитов высших млекопитающих. В препарате

содержатся преимущественно ДНК (>90%) и РНК, общее содержание нуклеиновых кислот — от 3 до 5%. Нуклеиновые кислоты в значительной степени сохраняют двуспиральную вторичную структуру [24].

Препарат «Плацентекс-интегро» получен в лаборатории «Мастелли» (Италия) из молок форели, активная фракция — полимер дезоксирибонуклеотидов — обладает репаративными свойствами и используется в косметологии и дерматологии. Совсем недавно было показано, что «Плацентекс-интегро» является препаратом с иммуномодулирующей активностью [21].

БАД к пище «Биостим» (имеет такое же название, как БАД производства ЗАО ФП «Техномедсервис») выпускает НПО «Биомед» (г. Пермь). БАД получена из семенников крупного рогатого скота, содержит нуклеиновые кислоты (из них около 98% составляет ДНК, 2% — РНК), выпускается в виде таблеток по 0,2 г. «Биостим» стимулирует функцию кроветворных органов, повышает до нормы показатели периферической крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты), сниженные в силу различных причин (кровопотеря, неблагоприятные факторы окружающей среды, в т.ч. ионизирующая радиация). Эта БАД стимулирует неспецифические факторы защиты организма, в частности фагоцитарную активность нейтрофилов. «Биостим» применяют для профилактики и в комплексном лечении анемий, для реабилитации после перенесенных заболеваний, травм и хирургических операций и т.п. [22].

НПФ «Фармзащита» выпускает препарат «Дезоксинат», представляющий собой 0,25% раствор натриевой соли частично деполимеризованной ДНК, выделенной из молок осетровых рыб. «Дезоксинат» — гемостимулятор, ускоритель пролиферации клеток, оказывает лечебное действие при острой лучевой болезни, при гипо- и апластических состояниях системы крови, язвенно-некротических поражениях кожи и слизистых оболочек [23].

Учеными ТИПРО-центра разработаны БАД к пище — препараты дезоксирибонуклеиновых кислот: ДНК-С (ДНК с аскорбиновой кислотой) и ДНКaВИТ (ДНК с витаминами B₁, B₂, B₆, C) [15]. Биологически активное вещество, лежащее в основе этих добавок, содержит 79,02% ДНК, 7,80% белка, 2,10% липидов и 10,68% воды. БАД выпускается в виде таблеток по 0,2 г. Показано, что в процессе изготовления и хранения продуктов, содержащих ДНК, их иммунологическая активность не изменяется при механическом воздействии, пастеризации и термообработке в течение часа при 120°C, что позволяет использовать этот биополимер как добавку к пище в любых продуктах питания, даже в консервах. В связи с уникальными технологическими свойствами ДНК, ассортимент продуктов, созданных на ее основе, достаточно широк, разнообразен и разработан в основном сотрудниками ТИПРО-центра, НИИ ЭМ СО РАМН, ТГЭУ. Многочисленными исследованиями показано, что пищевые добавки на основе ДНК из молок лососевых рыб и продукты, их содержащие, обладают многоаспектным положительным,

в том числе иммуностимулирующим, действием на организм человека [1–5, 10, 11, 20].

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Синтетические полинуклеотиды представляют собой искусственно синтезированные РНК – двухцепочечные полинуклеотиды полирибоадениловой (поли А), полирибоурициловой (поли У), полирибоцитидиловой (поли Ц), полирибоинозиновой (поли И) кислот. Синтетические препараты способны стимулировать первичный и повторный иммунные ответы на тимусзависимые и тимуснезависимые антигены, Т-хелперы, Т-киллеры, индуцировать интерферон-генез и противоопухолевый иммунитет. В настоящее время применяют полудан (полиаденил-урициловая кислота, поли А:У), проходит клинически испытания амплиген (поли И:Ц, в который за каждым 12-м остатком следует урациловый остаток) [12].

Все нуклеиновые кислоты являются иммуномодуляторами [26, 28, 29]. В классификации иммуностимулирующих лекарственных средств Р.М. Хаитова, Б.В. Пинегина (1996) нуклеиновые кислоты были представлены в группе препаратов микробного происхождения только одним средством – нуклеинатом натрия (дрожжевая РНК) [18]. В классификации этих же авторов от 2003 г. уже выделена отдельная группа нуклеиновых кислот, в которую, кроме нуклеината натрия, входят деринат и полидан. Ученые считают, что «главным фармакологическим свойством нуклеиновых кислот является стимуляция лейкопоэза, процессов регенерации и репарации, функциональной активности практически всех клеток иммунной системы. Препараты этой группы стимулируют функциональную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, повышая их способность поглощать и убивать поглощенные бактерии, повышают антиинфекционную устойчивость к заражению патогенными микроорганизмами, вероятно за счет активации фагоцитоза, повышают функциональную активность Т-хелперов и Т-киллеров, пролиферацию В-клеток и синтез антител. Препараты нуклеиновых кислот обладают антиоксидантными свойствами, что проявляется их способностью удалять из организма свободные радикалы. Благодаря этим свойствам препараты нуклеиновых кислот могут снижать повреждающее действие на организм радио- и химиотерапии» [18, 19].

Было установлено, что иммуностимулирующие свойства бактериальной ДНК обусловлены последовательностями нуклеотидов, содержащих центральные неметилированные CpG-динуклеотиды в составе определенной последовательности молекул [16, 17]. Считали, что в ДНК позвоночных отсутствуют аналогичные CpG-мотивы, в связи с чем она не оказывает на организм иммуномодулирующее действие. Однако позднее было показано, что ДНК позвоночных все же содержит небольшое количество потенциально иммуностимулирующих CpG-мотивов и, по-видимому, различия в их действии связаны преимущественно с присутствием в геноме позвоночных иммунонейтра-

лизующих последовательностей [16, 17]. На основе CpG ДНК созданы синтетические олигодезокси-нуклеотиды. При сравнении их иммуностимулирующей активности с активностью нативной ДНК, полученной из *Esherichia coli*, активность синтетических намного превышала таковую естественных [27].

Имеется также множество препаратов, основанных на составных компонентах нуклеиновых кислот. К препаратам этой группы относятся пиримидиновые производные пентоксил и метилурацил. Спектр биологической активности этих препаратов близок к нуклеинату натрия, но время достижения эффекта замедлено, а его выраженность существенно ниже. Пиримидиновые производные стимулируют лейкоцитоз, фагоцитоз, повышают невосприимчивость организма к инфекциям, увеличивают образование лизоцима, комплемента, способствуют выработке интерферона и антител, активизируют вакцинальный иммунитет, белковый обмен, ускоряют клеточный рост и регенерацию тканей, оказывают анаболическое, противовоспалительное действие, интенсифицируют кроветворение, повышают активность антибиотиков и сульфаниламидов. Имеются данные об эффективности метилурацила при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, где его терапевтический эффект, как полагают, связан с нормализацией нуклеинового обмена в слизистой оболочке.

Калия оротат, или оротовая кислота, является одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, которые участвуют в синтезе белковых молекул. Оротовая кислота и ее соли рассматриваются поэтому как вещества анаболического действия и применяются при нарушениях белкового обмена как общие стимуляторы обменных процессов [12].

К производным аденозина и гипоксантина относятся кислота аденозинтрифосфорная (АТФ), аденозин-5-монофосфорная кислота (АМФ или аденил), этаден (производное пурина, участвующее в метаболизме нуклеиновых кислот), рибоксин (инозин или гипоксантин-рибозид, производное пурина, предшественник АТФ). Все эти препараты нормализуют обмен, ускоряют репаративные процессы при язвенной болезни желудка, термических и лучевых поражениях кожи, лейкопении вследствие лучевого и лекарственного лечения, при длительно не заживающих гранулирующих ранах. Диуцифон – синтетическое производное пиримидина – противолепрозный препарат, обладает выраженной иммуномодулирующей активностью [12].

Синтетические аналоги пуринов и пиримидинов часто используют в терапии инфекционных и онкологических болезней. Введение в организм животного или человека аналога, имеющего изменения в структуре гетероциклического кольца или углеводной компоненты, угнетает активность ферментов, участвующих в метаболизме нуклеотидов, скорость синтеза РНК или ДНК из-за нарушения комплементарных

взаимодействий азотистых оснований и роста полинуклеотидных цепей. Такими противоопухолевыми препаратами являются антимаетаболиты (5-фторурацил, 6-меркаптопурин), цитарабин, аналоги фолиевой кислоты.

К противовирусным и антибактериальным препаратам относятся структурный аналог тимидина — азидотимидин (зидовидин), применяемый для лечения ВИЧ-инфекции. 5-йоддезоксигуанидин — синтетический препарат, используемый как местное противовирусное средство при герпетических поражениях глаз. Азатиоприн — соединение, которое в организме превращается в 6-меркаптопурин — иммуносупрессор, необходимый в трансплантологии для предотвращения иммунологических реакций, вызывающих отторжение трансплантата [13]. Широко известен ацикловир (виролекс, зовиракс) — аналог пуринового нуклеозида дезоксигуанидина. Он применяется при инфекциях, вызванных вирусом герпеса. Ганцикловир — противовирусный препарат, близкий по структуре к ацикловиру, но более эффективный, действует и на цитомегаловирус.

Ребетол (рибавирин) — синтетический аналог нуклеозидов (гуанозин). Клинические исследования показали, что применение ребетола при вирусном гепатите С в комбинированной терапии с α -интерфероном в 10 раз более эффективно, чем монотерапия интерфероном [13].

Таким образом, препараты ДНК и РНК различного происхождения, несомненно, являются перспективными терапевтическими и иммуномодулирующими агентами, а дальнейшее углубленное изучение их иммумотропных эффектов определяется необходимостью выявления активного начала и механизмов действия этих препаратов [14, 16, 17].

Литература

- Беседнова Н.Н., Касьяненко Ю.И., Эпштейн Л.М. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1999. — № 44 (10). — С. 13–16.
- Беседнова Н.Н. Эпштейн Л.М. ДНК из молок лососевых рыб — перспективы клинического применения: методические рекомендации для врачей. — Владивосток: ТИПРО-центр, 2002.
- Блинов Ю.Г., Эпштейн Л.М., Касьяненко Ю.И. и др. ТУ № 9216-83-0472012-96. — Владивосток, 1996.
- Бояркина Л.Г., Касьяненко Ю.И., Эпштейн Л.М. и др. // *Вопросы питания*. — 1998. — № 1. — С. 29–31.
- Гажга А.К., Эпштейн Л.М., Боровская Г.А. и др. // 2-я Дальневосточная регион. конференция. — Владивосток: Дальнаука, 1998. — С. 15.
- Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996.
- Земсков В.М., Земсков А.М. // *Иммунология*. — 1996. — № 3. — С. 4–6.
- Каплина Э.Н. // *Использование препарата деринат в различных областях медицины: материалы 1-й Всероссийской конференции*. — М., 2000. — С. 47.
- Каплина Э.Н. *Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых*. — М.: Научная книга, 2005.
- Касьяненко Ю.И., Ковалева Ю.В., Эпштейн Л.М. и др. // *Изв. ТИПРО-центра*. — 1997. — Т. 120. — С. 37–43.
- Касьяненко Ю.И., Эпштейн Л.М., Гажга А.К. и др. // *Изв. ТИПРО-центра*. — 1999. — Т. 125. — С. 139–146.
- Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / под ред. А.В. Караулова*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
- Лекарственные препараты в России: справочник*. — М.: АстраФармСервис, 2002.
- Пашук Л.К., Апрышко Г.Н., Трещалина Е.М. // *Хим.-фарм. журн.* — 1995. — № 6. — С. 61–64.
- Патент СССР № 915446. Способ получения ДНК из молок рыб / Гаймула М.А., Кална В.Х., Микстайс У.Я., Эпштейн Л.М. — Опубл. 01.07.1991.
- Рыкова Е.Ю., Лактионов П.П., Власов В.В. // *Усп. совр. биол.* — 2001. — № 121. — С. 160–171.
- Серебряная Н.Б., Новик А.А. // *Медицинская иммунология*. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 27–34.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // *Клиническая медицина*. — 1996. — № 8. — С. 7–13.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // *Иммунология*. — 2003. — № 24 (34). — С. 196–203.
- Федянина Л.Н. // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2005. — № 4. — С. 73–76.
- Щегловитова О.Н., Мирончикова Е.В., Романов Е.Ф. и др. // *Иммунология*. — 2005. — № 2. — С. 87–90.
- Электронный ресурс: <http://www.biomed.perm.ru>.
- Электронный ресурс: <http://www.bolnichka.ru>.
- Электронный ресурс: <http://www.pharmek.ru/info/htm>
- Электронный ресурс: <http://www.polidan.ru>.
- Levin A.A., Monteith D.K., Leeds J.M. et al. // *Handbook of Experimental Pharmacology 131: Antisense Research and Application / ed. by S. Crooke*. — New York: Springer-Verlag, 1998. — P. 169–215.
- Pak V.G., Sergeev I.V., Trofimov D.Yu. // *Russian journal of Immunology*. — 2004. — Vol. 9. — P. 20.
- Sparwasser T., Hultner L., Koch E.S. // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 2368–2374.
- Stacey K.J., Sester D.P., Sweet M.J., Hume D.A. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2000. — Vol. 247. — P. 41–58.

Поступила в редакцию 19.06.2006.

VARIOUS NUCLEIC ACIDS-CONTAINING DRUGS AND DIETARY SUPPLEMENTS

L.N. Fedyanina, N.N. Besednova, L.M. Epstein, T.K. Kalenik, Yu.G. Blinov
Pacific State University of Economics, SBRAMS Research Institute of Microbiology and Epidemiology, Pacific Research Fishery Centre (Vladivostok)

Summary — The paper provides literature overview relating to biological and immunotropic activities of pharmacopeial drugs and dietary supplements containing nucleic acids of various origins. As reported, the DNA and RNA-based drugs (both pharmacopeial and dietary supplements) are very promising therapeutic and immunotropic agents. Further in-depth study into their immunotropic effects will depend on the necessity to identify their active onset and mechanism of action.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 9–12.

УДК 616.33-008.28-053

Т.В. Поливанова

СИНДРОМ ЖЕЛУДОЧНОЙ ДИСПЕПСИИ: ОСОБЕННОСТИ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

Ключевые слова: диспепсия, эпидемиология, патогенез, возраст.

Внимание исследователей к проблеме желудочной диспепсии обусловлено широкой распространенностью этой патологии, которая характеризуется широким спектром клинических проявлений. В большинстве случаев присутствие симптомов диспепсии связано с патологией гастродуоденальной зоны. При этом выраженность клинических проявлений не всегда соответствует тяжести поражения слизистой оболочки, что является свидетельством определенных патогенетических различий в их формировании [2, 4]. Международной рабочей группой по совершенствованию диагностики функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта разработаны четкие критерии диагностики данной группы патологических процессов (Римские критерии II, 1999). Синдром желудочной диспепсии определяется как ощущение боли или дискомфорта с локализацией строго в эпигастральной области, длительностью не менее 12 недель на протяжении последних 12 месяцев с отсутствием связи боли и дискомфорта с нарушениями функции кишечника [10, 26]. Желудочная диспепсия рассматривается как функциональная (неязвенная), когда ее симптомокомплекс не связан с наличием язвенной болезни, рефлюкс-эзофагита и рака желудка [10]. Клинические проявления при названных заболеваниях именуется органической диспепсией [26].

Функциональная диспепсия делится на подгруппы в зависимости от специфики клинических симптомов. В соответствии с Римскими критериями четкие признаки имеют лишь язвенноподобная и дискинетическая диспепсия. Относительно числа других подгрупп синдрома и их содержания единой точки зрения не существует [26].

В литературе приводятся данные, что симптомы желудочной диспепсии в Германии встречаются у 35,5%, а в Испании – у 25% населения [20]. В Швеции диспептический синдром среди обследованного контингента отмечен в 42% случаев [12]. В Индии указанный симптомокомплекс регистрируется почти у трети жителей [23]. Эпидемиологические же данные о распространенности синдрома желудочной диспепсии среди детского населения весьма ограничены. Так, имеются сведения, что при выборочном обследовании студентов в г. Новосибирске он был диагностирован у 27% девушек и 16% юношей [17].

Каждый четвертый больной с симптомами желудочной диспепсии обращается за медицинской

помощью. Среди лиц старшего возраста суммарная распространенность этого синдрома в одной и той же группе населения в различные годы составляет 30,5–31% [5]. Проспективное исследование позволило прийти к заключению, что распространенность диспепсии среди населения – динамичный, рецидивирующий процесс.

Диспепсия чаще регистрируется среди сельского населения и среди женщин. Распространенность патологии увеличивается с возрастом [14]. У женщин чаще встречается дискинетический вариант синдрома. При эпидемиологическом обследовании населения V. Meineche-Schmidt et al. [14] в 34% случаев выявили дискинетический вариант функциональной диспепсии, в 30% – рефлюксоподобный, в 17% – язвенноподобный и в 3% – недифференцированный. В других исследованиях, напротив, отмечено, что язвенноподобный вариант превалирует в структуре желудочной диспепсии (45% – язвенноподобный, 38% – рефлюксоподобный, 18% – дискинетический) [27]. Различий в структуре гастродуоденальной патологии в зависимости от варианта клинического течения диспепсии при этом не отмечалось. На основании этого был сделан вывод о том, что деление больных по вариантам течения синдрома имеет ограниченную ценность в предсказании морфологических изменений гастродуоденальной зоны.

Общепризнано, что наиболее эффективным методом диагностики гастродуоденальной патологии, протекающей с синдромом диспепсии, является эндоскопия. Однако зачастую эндоскопическое исследование не предоставляет информации, существенно влияющей на тактику ведения больных. В связи с этим постоянно ведутся исследования по установлению параметров, позволяющих очертить круг пациентов с диспепсией, подлежащих приоритетному эндоскопическому обследованию с целью диагностики органической патологии. Такие критерии существуют, но они касаются в большей мере взрослого населения [8]. Здесь отмечается необходимость первоочередного эндоскопического обследования лиц с язвенноподобным вариантом течения диспепсии. При дискинетическом варианте инструментальное обследование рекомендуется лишь при наличии у больного «симптомов тревоги».

Многие авторы среди этиологических факторов желудочной диспепсии рассматривают инфекционный, в частности *Helicobacter pylori*. Они аргументируют свою точку зрения результатами исследований, показывающих здесь исчезновение или значительное уменьшение выраженности клинической симптоматики после успешной эрадикации микроорганизма. На этом фоне, как правило, регистрируется и положительная динамика морфологических изменений гастродуоденальной зоны [13]. Другие исследователи отрицают этиологическую роль *H. pylori* в формировании синдрома диспепсии. Они опираются на данные об отсутствии клинической характеристики

диспепсии у пациентов с *H. pylori*, а также ее связи со степенью обсемененности слизистой оболочки желудка. В пользу своей позиции авторы также приводят свидетельства об отсутствии эффекта после эрадикации [7, 26].

В целом на территории большинства развитых стран не рекомендуется обязательная эрадикация *H. pylori* у больных желудочной диспепсией. В развивающихся странах она рекомендована. Различия в подходах к данной проблеме связаны с тем, что в развивающихся странах *H. pylori* имеет более широкую распространенность, в том числе в молодом возрасте, что не характерно для развитых стран. В более раннем инфицировании находит свое объяснение высокая заболеваемость раком желудка и большая частота атрофического хронического гастрита среди населения развивающихся стран [3]. С другой стороны, известно, что в развитых странах существует семейная «агрегация» карциномы желудка. Е.М. El Olmer et al. [11] продемонстрировали увеличение частоты предраковых заболеваний у родственников больных раком желудка, инфицированных *H. pylori*. Существует мнение, что желудочная диспепсия является основным проявлением заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (язвенная болезнь, хронический гастрит) лишь в группах лиц молодого и среднего возраста, а среди пожилых людей она связана с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями лишь в половине случаев [1].

Доказанным патогенетическим фактором функциональной диспепсии является нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Изменения внутриполостного давления в этих органах рассматриваются как причина «непонятной» брюшной боли. У пациентов с диспепсией повышено внутрибрюшное давление, что объясняет такие симптомы, как эпигастральная боль, тошнота и потеря веса [26]. У большей части больных дискинетическим вариантом функциональной диспепсии снижена интенсивность моторики антрального отдела желудка, замедлено его опорожнение, нарушена антрально-дуоденальная координация. Не исключено, что у пациентов с функциональной диспепсией повышена чувствительность желудка к некоторым механическим стимулам, например к растяжению [28]. Однако и по этому вопросу существует другая точка зрения. Ряд авторов не отметил связи между моторикой, клиническими проявлениями, тяжестью процесса в гастродуоденальной зоне и желудочным освобождением у больных диспепсией [30]. Имеются единичные сообщения об участии в формировании синдрома желудочной диспепсии свободных радикалов кислорода, которые появляются в результате энзимных реакций. Основой для выдвижения данной концепции послужила положительная клинико-морфологическая динамика у пациентов с синдромом диспепсии при антиоксидантной терапии [21].

Отмечается, что у больных с функциональной диспепсией отсутствуют какие-либо отличия в секреции

соляной кислоты по сравнению со здоровыми. При этом синдроме также не отмечено большей распространенности курения, употребления алкогольных напитков, чая, кофе, а также нестероидных противовоспалительных препаратов, чем среди лиц, страдающих иной гастроэнтерологической патологией [6].

Нервно-психический стресс способен вызывать симптомы функциональной диспепсии. Так, при этом синдроме наблюдается более высокий уровень тревожности, депрессии, невротических и ипохондрических реакций [18]. Однако в ряде исследований при синдроме желудочной диспепсии не показано более высокой распространенности тех или иных жизненных событий, способных вызвать стресс [6].

В детском возрасте течение желудочной диспепсии имеет определенные особенности, связанные с периодами созревания и роста. Дети не всегда могут предъявить и объяснить свои жалобы, особенно в раннем возрасте. Заболевание может проявляться беспокойством у младенцев, у младших детей — периумбиликальной болью, и только у старших проявление синдрома приобретает «взрослые» черты [28].

Эпидемиологические, патофизиологические и клинические исследования среди детей показывают, что разделение диспепсии на подгруппы на основании совокупности симптомов лишено практической ценности еще в большей степени, чем у взрослых. В данном возрастном периоде гастродуоденальная патология имеет свои особенности, так, у детей с клиническими проявлениями желудочной диспепсии реже диагностируется тяжелая органическая патология. Параметры, сформулированные педиатрической группой в Римских критериях II, облегчили описание и упростили подходы к диагностике желудочной диспепсии. У детей и подростков рекомендовано временно пользоваться классификацией взрослых до тех пор, пока не будут накоплены достаточный опыт и информация о клинических аспектах диспепсии в этом возрасте.

Желудочная диспепсия становится все более признанной как патология детского возраста. По мере роста ребенка в ее структуре увеличивается доля органической патологии [12, 28]. При эндоскопическом обследовании детей с этим синдромом лишь в 4–8% случаев обнаруживают язву в желудке или двенадцатиперстной кишке, гораздо чаще (88–90% случаев) описывают различные варианты хронического гастрита или гастродуоденита, а порой (4% случаев) не находят никаких изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [2].

Несоответствие клинической характеристики синдрома диспепсии характеру макро- и микроскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей еще более существенно, чем у взрослых. М. Heikkinen et al. [12] при обследовании детского населения отметили, что все случаи язвенной болезни не сопровождались язвенноподобным вариантом течения диспепсии.

У детей, как правило, течение функциональной желудочной диспепсии характеризуется хорошим прогнозом, и ее проявления нестабильны. Отмечено, что дети с дискинетическим вариантом диспепсии редко обращаются к врачу [12].

Тем не менее необходимость предварительной клинической диагностики гастродуоденальной патологии при желудочной диспепсии в детском возрасте признается большинством исследователей, в связи с чем здесь постоянно идет поиск корреляций между клиническими проявлениями и данными инструментального обследования [4]. При этом авторы на основании изучения специфичности и чувствительности клинических симптомов для определения приоритетности обследования детей с диспепсией с целью исключения язвенной болезни предлагают основываться на наличии редких сильных приступов болей, голодных ночных болей, отрыжки кислым и изжоги.

В генезе синдрома диспепсии у детей, как и у взрослых, обсуждается роль *H. pylori*. Аргументацией здесь служат исследования, свидетельствующие об увеличении распространенности инфицированности *H. pylori* с возрастом у детей с синдромом желудочной диспепсии, тогда как среди детей без него частота инфицированности с возрастом уменьшается [22]. Другим аргументом в пользу этиологической роли *H. pylori* является клинический эффект терапии с эрадикацией у детей в семьях, где были санированы все члены [16].

В детском возрасте в генезе диспептического синдрома также рассматривается роль моторных нарушений желудка. При наличии диспепсии только 32% детей имеют нормальную эвакуаторную функцию желудка, тогда как в группе здоровых – 66%. Кроме того, у детей с диспепсией обнаружена дилатация антрального отдела желудка натощак и после еды, которая коррелирует с клинической выраженностью синдрома [19]. Выявлена зависимость скорости эвакуации пищи из желудка со степенью выраженности диспепсии при симптомах, характеризующих нарушения аппетита (булимия, анорексия) [9].

Роль церебральной патологии, в том числе перинатального повреждения центральной нервной системы, в формировании синдрома диспепсии подтверждена многочисленными исследованиями, что наиболее актуально для детей и подростков и обусловлено возрастными особенностями функционирования и становления нейроэндокринной системы [28].

Порождение признаков диспепсии многократно и мультиорганно и нередко включается в клинику заболеваний смежных органов. Неоспоримым фактом является то, что возникновение диспепсии у детей может происходить в результате многих причин: паразитарных заболеваний, эозинофильного гастроэнтерита, *H. pylori*-инфекции, болезни Крона, патологии билиарного тракта, панкреатита, лактозной

недостаточности, почечной патологии, кишечных инфекций и др. [25].

Таким образом, следует констатировать, что патогенетические механизмы формирования желудочной диспепсии как у взрослого, так и детского населения остаются недостаточно понятными. В рассмотрении указанных вопросов в литературе существует много противоречивых данных. Все это не способствует адекватному проведению профилактических и реабилитационных мероприятий среди обширного контингента больных. Вопросы эпидемиологии диспепсии и ее клинического течения среди детского населения являются наименее изученными. Отсутствие четкой корреляции между клинической выраженностью диспептического синдрома и морфологическими изменениями гастродуоденальной зоны доказывает необходимость поиска и разработки критериев, позволяющих дифференцированно подходить к назначению инвазивных методов диагностики. Недостаток специфики формирования и клинического течения синдрома желудочной диспепсии делает диагностику сопряженного с ним патологического процесса на основании только клинических проявлений в ряде случаев невозможной. Однако уровень знаний и классификация диспепсии на современном этапе позволяют в некоторой степени более дифференцированно подходить к постановке диагноза функциональных синдромов.

Литература

1. Дзюба Л.П., Домарева И.В., Терещенко С.Г. и др. // Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения : тез. конф. – Абакан, 2002. – С. 80–81.
2. Корниенко Е.А. Клиника, диагностика и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* у детей : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1998.
3. Пахарес-Гарсия Х. // РЖГГК. – 2002. – № 6. – С. 76–81.
4. Пекчуров Д.В., Щербаков П.Л., Каганова Т.И. // Педиатрия. – 2004. – № 2. – С. 4–8.
5. Решетников О.В., Курилович С.А. // Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения : тез. конф. – Абакан, 2002. – С. 61–62.
6. Шентулин А.А. // РЖГГК. – 2003. – № 1. – С. 19–25.
7. Braden B., Caspary W.F., Lembcke B. // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42, No. 10. – P. 2120–2123.
8. Bustamante M., Ferrando M.J., Devesa F., Borghol A. // Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – No. 2. – 66–70.
9. Diamanti A., Bracci F., Gambarara M. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 37, No. 1. – P. 35–41.
10. Drossman D.A. // Cut. – 1999. – No. 45, Suppl. 2. – P. 111–115.
11. El Omar E.M., Oien K., Murray L.S. et al. // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118, No. 9. – P. 22–30.

12. Heikkinen M., Farkkila M. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18, No. 2. — P. 223–229.
13. Malfèrtheiner P., Mossner J., Fischbach W. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 18, No. 6. — P. 615–625.
14. Meineche-Schmidt V., Krag E. // *Scand. J. Prim. Health. Care.* — 1998. — Vol. 16, No. 4. — P. 216–221.
15. Moayyeedi P., Duffett S., Braunholtz D. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12, No. 12. — P. 1257–1262.
16. Oderda G., Ponzetto A., Boero M. et al. // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 29, No. 6. — P. 509–514.
17. Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Denisova D.V. // *Int. J. Circumpolar. Health.* — 2001. — Vol. 60, No. 2. — P. 253–257.
18. Richfer J. // *Scand. J. Gastroenterol.* — Vol. 26, Suppl. 182. — P. 40–46.
19. Riezzo G., Chiloiro M., Guerra V. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45, No. 3. — P. 517–524.
20. Ruiz M., Villasante F., Leon F. et al. // *Med. Clin. (Barc).* — 2001. — Vol. 117, No. 15. — P. 567–573.
21. Schempp H., Toth A., Wieser D., Elstner E.F. // *Arzneimittelforschung.* — 2003. — Vol. 53, No. 8. — P. 568–577.
22. Sedlackova M., Malaty H., Volf V. et al. // *Cas. Lek. Cesk.* — 2003. — vol. 142, No. 2. — P. 102–105.
23. Shah S.S., Bhatia S.J., Mistry F.P. // *Indian J. Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 20, No. 3. — p. 103–106.
24. Tack J., Caenepeel P., Fischler B. et al. // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 121, No. 3. — P. 526–535.
25. Tack J., Demedts I., Dehondt G. et al. // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122, No. 7. — P. 1738–1747.
26. Telley T.J., Stangliellini V., Heading R.S. et al. // *Cut.* — 1999. — Vol. 45, Suppl. 11. — P. 1137–1142.
27. Thomson A.B., Barkun A.N., Armstrong D. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17, No. 12. — P. 1481–1491.
28. Thomson M., Walker-Smith J. // *Baillieres. Clin. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 12. — No. 3. — P. 601–602.
29. Van der Voort I.R., Osmanoglou E., Seybold M. et al. // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2003. — Vol. 15, No. 5. — P. 467–473.
30. Zeiter D.K., Hyams J.S. // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2002. — Vol. 49, No. 1. — P. 53–71.

Поступила в редакцию 13.06.2006.

GASTRIC INDIGESTION SYNDROME: PECULIARITIES WITH RESPECT TO VARIOUS AGE GROUPS

T.V. Polivanova

SBRAMS Research Institute of Medical Problems of the Extreme North Summary — The author provides literature overview relating to gastric indigestion problems in adults and children, and presents results of studies into the syndrome prevalence and causes. As reported, there is a relationship between the gastric indigestion syndrome and the pattern of gastroduodenal area involvement. In conclusion, the author summarizes the scientific views with respect to assessment of gastric indigestion symptoms needed to diagnose gastroduodenal pathology, in children inclusively.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 13–16.

УДК 616.98:578.825.11]-053.2(571.63)

Л.Г. Ерохина, О.Г. Савина, Н.Л. Гельцер

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ У ДЕТЕЙ ГОРОДА ВЛАДИВОСТОКА

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус.

Известно, что герпесвирусами дети инфицируются с раннего возраста. Одни из них вызывают острые заболевания, например ветряную оспу, другие приобретают латентное или хроническое течение с возможной реактивацией инфекции, что свойственно большинству типов герпесвирусов [3–5]. Вирусы этого семейства обладают политропизмом, поражают различные органы и ткани, и появление клинических симптомов всегда свидетельствует о дисбалансе иммунной системы, что может способствовать развитию тяжелых иммунопатологических заболеваний [1, 2, 5].

В последние годы в России повсеместно отмечена тенденция к росту заболеваемости инфекционным мононуклеозом детей [3, 4]. Обусловлено это не только улучшением методов лабораторной диагностики, но и неблагоприятной ситуацией в состоянии здоровья детского населения.

Цель настоящей работы состояла в анализе заболеваемости и особенностей клинического течения инфекционного мононуклеоза у детей г. Владивостока.

Под наблюдением находилось 104 больных ребенка, госпитализированных в детское инфекционное отделение № 2 Городской клинической больницы № 2 Владивостока в 2005–2006 гг.

Для уточнения этиологии инфекционного мононуклеоза у всех больных в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определялись специфические антитела к вирусу Эпштейна–Барра (ВЭБ) — классов IgM и IgG к капсидному (VCA), раннему мембранному (EA) и ядерному (NA) антигенам, а также антитела к цитомегаловирусам (анти-CMV IgM и IgG). При необходимости определялось ДНК цитомегаловирусов методом полимеразно-цепной реакции.

За последние 5 лет (2002–2006 гг.) заболеваемость типичными формами инфекционного мононуклеоза во Владивостоке выросла на 39,1%. Ранее (1997–2000 гг.) инфекционный мононуклеоз регистрировался в основном у детей 4–8 лет, посещавших организованные коллективы. В настоящее время типичные формы болезни развиваются почти во всех возрастных группах — от 1 года 6 месяцев до 12 лет.

Внедрение в практику новых серологических методов исследования позволило установить, что в этиологии этого заболевания играют роль не только

вирусы Эпштейна–Барра. Обследование 78 детей с типичной клиникой инфекционного мононуклеоза определило, что в 68% случаев имела место ВЭБ-инфекция, в 14,1% – цитомегаловирусная, в 17,9% – смешанная (ВЭБ и цитомегаловирусная) инфекция.

Анализ клиники ВЭБ-инфекции у детей от 1 года до 6 месяцев до 12 лет показал, что в 96,2% случаев развивался инфекционный мононуклеоз средней степени тяжести, у остальных – тяжелый. Заболевание начиналось остро с гипертермии, однако в стационар дети поступали лишь к 3–5-му дню лихорадки. Последняя сохранялась 1 неделю у 30,2% и 2 недели у 69,8% больных. При госпитализации во всех случаях была диагностирована гнойная ангина, и в 86,8% случаев родители жаловались на храпящее дыхание у детей ночью. Лимфопролиферативные изменения выявлены у абсолютного большинства больных: увеличение шейных лимфоузлов до 2,5–3,5 см (100%), гепатомегалия (94,3%), спленомегалия (96,2%). При этом в 52,8% случаев, по данным биохимического обследования, установлен цитолиз (до 3,4 ммоль/л). Гематологические изменения характеризовались увеличением СОЭ до 35 мм/ч, лейкоцитозом, лимфоцитозом, увеличением доли атипичных мононуклеаров до 15–52%. У всех детей к концу 1-й недели болезни было проведено серологическое обследование и установлено, что в 69,1% наблюдений имело место первичное ВЭБ-инфицирование (анти-VEB VCA IgM или анти-VEB VCA IgM + анти-VEB NA IgG или анти-VEB VCA IgM + анти-VEB EA IgG). У остальных пациентов установлена реактивация персистирующей инфекции (анти-VEB VCA IgM + анти-VEB NA IgG + анти-VEB EA IgG).

Инфекционный мононуклеоз цитомегаловирусной природы (анти-CMV IgM или анти-CMV IgG + положительная полимеразно-цепная реакция), выявленный у детей 3–5 лет, имел некоторые клинические особенности: длительность лихорадки не превышала 1 недели, гнойная ангина наблюдалась лишь в 63,6% случаев (в остальных – катаральная). На фоне увеличения шейных лимфоузлов у всех больных гепатомегалия диагностирована лишь в 54,5%, спленомегалия – в 36,4%, синдром цитолиза в 9% случаев. Однако в этой группе в 45,5% наблюдений развивался стоматит.

Смешанные формы инфекционного мононуклеоза у детей 3–5 лет имели схожую клиническую картину с ВЭБ-инфекцией, однако спленомегалия была лишь в 14,3% случаев, а явления цитолиза не зарегистрированы ни у одного ребенка.

Также мы провели клинико-серологическое наблюдение за 14 детьми в возрасте от 4 до 12 лет, которые находились в стационаре с диагнозом «Гнойная ангина с шейным лимфаденитом» и в крови у которых были обнаружены атипичные мононуклеары (до 15%). При серологическом обследовании у всех обнаружены антитела к ВЭБ и в 28,6% случаев установ-

лена остро текущая инфекция (анти-VEB VCA IgM, анти-VEB VCA IgM + анти-VEB EA IgG).

Выборочное обследование 12 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с клиникой острой респираторной вирусной инфекции и мононуклеарными изменениями в крови показало, что у 8 из них была герпесвирусная инфекция: у 2 – острая ВЭБ-инфекция, у 3 – реактивация персистирующей ВЭБ-инфекции и у 3 обнаружены антитела к цитомегаловирусам и вирусам простого герпеса. Заболевания протекали в среднетяжелой неосложненной форме.

ВЫВОДЫ

1. Инфекционный мононуклеоз – полиэтиологическое и все еще малоизученное заболевание.

2. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Бара, имеет классическое и преимущественно среднетяжелое течение, однако здесь распространены и атипичные формы с клиникой ангины и шейного лимфаденита (у детей 4–12 лет).

3. Инфекционный мононуклеоз цитомегаловирусной природы характеризуется менее выраженными лимфопролиферативными изменениями в остром периоде болезни в отличие от ВЭБ- и смешанной инфекции.

4. Герпесвирусные инфекции, включая ВЭБ и цитомегаловирусы, у детей раннего возраста не имеют выраженных клинических проявлений в остром периоде болезни, кроме признаков острого респираторного вирусного заболевания, но возможность дальнейшего развития инфекции требуют диспансерного наблюдения.

Литература

1. Гульман Л. А., Куртасова Л. М., Андреева А. А. // *Детские инфекции*. – 2004. – № 3. – С. 27–30.
2. Зайцева И. А., Хмилевская С. А., Бережнова И. А. // *Детские инфекции*. – 2004. – № 3. – С. 65–68.
3. Иванова В. В., Родионова О. В., Аксенов О. А. и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2001. – № 4. – С. 22–28.
4. Иванова В. В., Родионова О. В., Букина А. А. и др. // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. – 2001. – № 1. – С. 43–48.
5. Черноусов А. Д., Егорова Н. Ю., Гусева Л. Н. и др. // *Детские инфекции*. – 2005. – № 3. – С. 6–11.

Поступила в редакцию 10.09.2007.

INFECTIONS MONONUCLEOSIS FROM CHILDREN IN VLADIVOSTOK CITY

L.G. Erochina, O.G. Savina, N.L. Geltser
Vladivostok State Medical University

Summary – In last years everywhere in Russia was the highest disease infectious mononucleosis (IM) in children, in city Vladivostok too. Illness in children of all ages. Infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus ran as classic forms with fever, tonsillitis, lymphadenopathy, with more frequent changes in the clinical analysis of blood. But it is found, what IM may be cause cytomegalovirus or mixt herpes-virus infectious and poses specifically clinical symptoms.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 16–17.

УДК 616.24-002-092.4:611.233:611.018.73

И. Д. Мостовая, В.С. Каредина, В.Н. Лучанинова

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ТКАНИ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: экспериментальная пневмония, эпителий, тучные клетки, биогеенные амины.

Одним из важнейших защитных механизмов органов дыхания является система мукоцилиарного транспорта, обеспечивающая очищение легких от различных ингалированных веществ. При острой пневмонии в полной мере реализуется действие комплекса патогенных факторов, способных вызвать развитие дисфункции мерцательного эпителия и нарушение реологических свойств трахеобронхиального секрета, что в конечном итоге приводит к развитию мукоцилиарной недостаточности. К этим факторам можно отнести бактериальные агенты, их токсины и метаболиты, первичные и вторичные медиаторы воспаления и др. [6].

В патогенезе воспалительного процесса при заболеваниях органов дыхания обязательным компонентом является изменение в системе медиаторов воспаления. Нарушению метаболизма биогеенных аминов придается большое значение в развитии заболеваний легких [1]. Концентрация данных биологически активных веществ в значительной степени определяет тенденцию воспалительного процесса и выраженность компенсаторно-приспособительных реакций [5]. На сегодняшний день общеизвестным фактом является вовлечение бронхов в патологический процесс в очаге пневмонии. Более того, по данным литературы, изменения морфофункционального состояния клеточных элементов бронхов наблюдаются и вне очага воспаления [2, 5].

С целью анализа морфологических изменений слизистой оболочки бронхиального дерева при пневмонии и количественного содержания биогеенных аминов непосредственно в легочной ткани проведено экспериментальное исследование.

Работа выполнена на 29 нелинейных неполовозрелых крысах (возраст 2–4 недели), содержащихся в стандартных условиях вивария (21 – в основной группе и 8 – в контрольной). Воспалительный процесс вызывали путем интратрахеальной инстилляцией культуры *Staphylococcus aureus*. Животных выводили из опыта на 4, 7, 14 и 21-е сутки от момента заражения под эфирным наркозом, затем проводили экстирпацию легких. Препараты из легочной ткани готовились по общепринятым гистологическим методикам.

Морфологическая структура легких изучалась после окраски срезов гематоксилином и эозином. Для определения морфометрических показателей с помощью винтового окуляр-микрометра МОВ1-16 проводились расчеты апикально-базального индекса. Тучные клетки исследовались на препаратах, окрашенных метиленовым синим. Для идентификации биогеенных аминов в тучных клетках применяли гистохимический метод Фурнесс и Коста (1979). Для определения их количественного содержания в легочной ткани использовали методику Б.Н. Манухина и др. [4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики с помощью компьютерных средств статистической обработки данных Statistica 5.

При изучении морфологической картины легочной ткани наблюдали очаги выраженной лимфоидной инфильтрации со скоплением в просвете альвеол большого количества клеточных элементов и экссудата, кровоизлияния в полость альвеол, нарушение целостности альвеолярных перегородок, полнокровие легочных сосудов. Происходило изменение эпителиального пласта (величины апикально-базального индекса): обнаруживались участки истонченного эпителия, а также участки с перерожденным эпителием, т.е. с явлениями метаплазии. В отдельных бронхах бокаловидные клетки были «замурованы» в толще метаплазированного эпителия. Появлялись «лысые» участки – поля, лишенные ресничек. Кроме того, деструктивные процессы приводили не только к нарушению структуры эпителиального пласта, но и к увеличению количества слизистых клеток (бокаловидно-клеточная гиперплазия), приводящему к гиперпродукции секрета. Просвет некоторых бронхов был полностью заполнен слизью (рис. 1).

Результаты исследования показали, что в разные сроки экспериментальной пневмонии выраженность изменений в бронхах разного калибра неодинакова,



Рис. 1. Бронх мелкого калибра крыс на 7-е сутки экспериментальной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

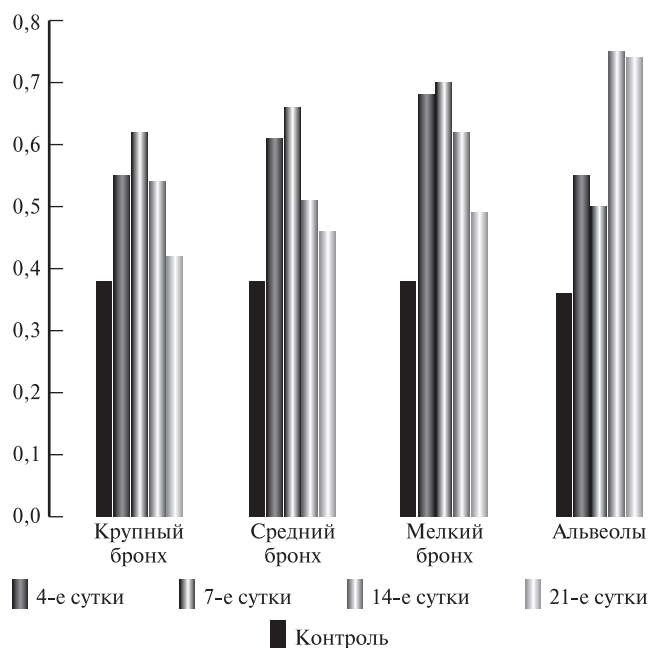


Рис. 2. Динамика коэффициента дегрануляции тучных клеток при экспериментальной пневмонии.

чем, возможно, объясняется динамика физикальных изменений при пневмонии у детей. На ранних сроках воспалительного процесса (4-е сутки эксперимента) деструктивные изменения наблюдались преимущественно в бронхах крупного и среднего калибра. Для клинической картины заболевания у детей в данный период характерно, как правило, отсутствие хрипов.

В период разгара пневмонии (7–14-е сутки) патологические изменения выявлялись во всех бронхах, но более выраженными они были в средних и мелких бронхах. В клинической картине заболевания у большинства детей в этот период выявляются мелко- и среднепузырчатые хрипы. В период репаративных процессов (21-е сутки эксперимента) бронхи крупного и среднего калибров были преимущественно интактны, но в мелких бронхах сохранялись отдельные очаги деструкции. Период реконвалесценции у детей характеризуется регрессом физикальных изменений в легких.

Таким образом, результаты проведенного морфологического исследования свидетельствуют о том, что при острой пневмонии у животных наблюдаются структурные и функциональные изменения мерцательного эпителия на разных уровнях бронхиального дерева. Несмотря на условность каких-либо аналогий с человеком, указанные изменения могут являться морфологической основой нарушения мукоцилиарного транспорта при острой пневмонии у детей.

Полученные данные о динамике содержания тучных клеток в легких при экспериментальной пневмонии свидетельствовали об активном вовлечении тканевых базофилов в патогенез воспалительной реакции при пневмонии. Так, наблюдалось увеличение общего количества тучных клеток в течение всего па-

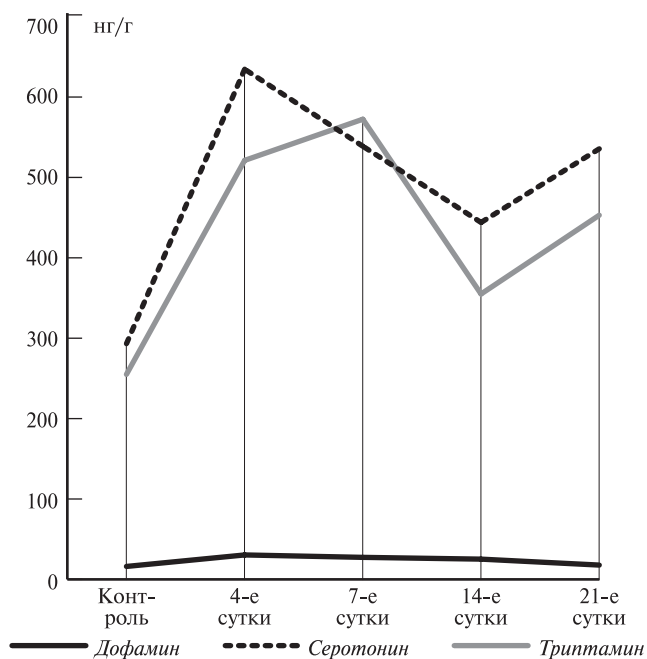


Рис. 3. Динамика уровня биогенных аминов в легких крыс при экспериментальной пневмонии.

тологического процесса, их активная дегрануляция с ростом ее интенсивности (рис. 2).

При этом выраженность реакции тучных клеток в бронхах разного калибра в разные сроки заболевания была неравнозначна. В ранние сроки воспалительного процесса изменения происходили на протяжении всего бронхиального дерева и в респираторном отделе. Наиболее активная реакция тучных клеток отмечалась в бронхах среднего и мелкого калибров. В этот же срок выявлялось значительное увеличение содержания дофамина, серотонина и триптамина в ткани легкого, причем увеличение концентрации индолалкиламинов было выражено в большей степени, чем дофамина (рис. 3).

К концу 1-й недели после заражения активность тучных клеток продолжала нарастать в бронхах разного калибра. Необходимо отметить, что в данный период патологического процесса отмечалась максимальная активность лаброцитов кондукторного отдела. Уровень биогенных аминов в ткани легкого оставался стабильно высоким.

На 14-е сутки после заражения в период ярко выраженного воспалительного процесса в альвеолярной ткани в бронхах крупного и среднего калибра отмечалось постепенное снижение активности тучных клеток, хотя она оставалась высокой по сравнению с контролем. В бронхах мелкого калибра и в альвеолярной ткани регистрировалась выраженная реакция тканевых базофилов. Более того, в альвеолярной ткани она была максимальна за весь период развития патологического процесса. Содержание индолалкиламинов на этом сроке несколько снизилось (серотонина – до $444,0 \pm 21,6$; триптамина – до $355,0 \pm 24,8$ нг/г), но оставалось выше показателей контрольной группы.

На 21-е сутки в период репаративных изменений все характеристики тучных клеток в бронхах крупного калибра практически не отличались от контроля. В бронхах среднего калибра показатели активности лаброцитов также приближались к показателям контрольной группы. В мелких бронхах и респираторном отделе активность по-прежнему оставалась высокой. При этом люминесцентный анализ свидетельствовал о выраженном процессе обмена медиаторами между тучными клетками и соединительной тканью. На этот срок приходился второй пик подъема содержания индолалкиламинов в легочной ткани (серотонина – до $535,6 \pm 29,1$, триптамина – до $453,0 \pm 31,5$ нг/г).

По данным литературы, серотонин и триптамин стимулируют пролиферацию фибробластов, осуществляющих синтез гликозаминопротеогликанов основного вещества, и с этим может быть связано повышение их уровня в период образования соединительной ткани [7].

Таким образом, тучные клетки принимают активное участие в реализации воспалительной реакции при экспериментальной пневмонии. Их активная дегрануляция приводит к увеличению уровня биогенных аминов в ткани легкого и циркулирующей крови. Данные литературы свидетельствуют о наличии корреляционной связи между содержанием биогенных аминов в крови и легочной ткани у больных бронхолегочными заболеваниями [3]. Результаты нашего исследования подтверждают модулирующее действие биогенных аминов на воспалительную реакцию на протяжении всего патологического процесса – от этапа повреждения до периода репаративных процессов в ткани легкого.

ВЫВОДЫ

1. На модели экспериментальной пневмонии показано, что при остром воспалительном процессе в легочной ткани происходят структурные нарушения всего кондукторного отдела, выражающиеся в деструкции эпителиального пласта и изменениях соотношения бокаловидных и реснитчатых клеток, что приводит к замедлению выведения избыточно продуцируемого секрета. Доказано, что структурные нарушения кондукторного отдела легкого находятся в соответствии со сроком заболевания: в ранний период деструктивные изменения развиваются преимущественно в бронхах крупного и среднего калибра, а в период разгара – во всех бронхах, но с большей выраженностью в средних и мелких. В период репаративных процессов бронхи крупного и среднего калибров преимущественно интактны, в мелких же бронхах сохраняются отдельные очаги деструкции.

2. Определена разная степень активности тучных клеток легкого в динамике экспериментальной пневмонии, что тесно связано со степенью их дегрануляции и различной концентрацией в кондуктор-

ном и альвеолярном отделах в разные сроки заболевания: в ранние сроки наиболее активная реакция тучных клеток отмечается в бронхах среднего и мелкого калибров; в период разгара выявляется максимальная активность тучных клеток респираторного отдела; в период репаративных изменений высокая активность тканевых базофилов остается в мелких бронхах и респираторном отделе легкого. Выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством дегранулирующих тучных клеток и содержанием серотонина в ткани легкого.

3. Установлено, что развитие воспалительного процесса в легких при экспериментальной пневмонии сопровождается увеличением содержания в легочной ткани дофамина (до $30,4 \pm 5,2$ нг/г), серотонина (до $634,6 \pm 36,8$ нг/г) и триптамина (до $572,4 \pm 40,1$ нг/г). Отмечено, что повышенный уровень биогенных аминов сохраняется на протяжении всего воспалительного процесса. Выявлены два пика подъема уровня индолалкиламинов: первый – при формировании воспалительных изменений в ткани легкого, второй – в ходе репаративных процессов в очаге воспаления.

Литература

1. Андрианова Е.Н., Побединская Н.С., Рывкин А.И., Диндяев С.В. // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 1996. – № 3–4. – С. 72–75.
2. Волков И.К., Рачинский С.В., Романова Л.К. и др. // *Пульмонология*. – 1994. – № 1. – С. 59–65.
3. Кривенко Л.Е. *Функционально-метаболические и морфологические аспекты кардиореспираторных нарушений при хроническом бронхите* : дис. ... д-ра мед. наук. – Владивосток, 1997.
4. Манухин Б.Н., Бердышева Л.В., Волина Е.В. // *Вопр. мед. химии*. – 1975. – № 3. – С. 321–317.
5. *Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия* / под ред. Г.Б Федосеева. – СПб. : Норд медиздат, 1998.
6. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. *Клиническая и экспериментальная патофизиология легких*. – М. : Наука, 1998.
7. Чернух А.М. *Воспаление*. – М. : Медицина, 1979.

Поступила в редакцию 21.03.2006.

MORPHOFUNCTIONAL DESCRIPTION OF MUCOUS TUNIC OF BRONCHIAL TREE AND ALVEOLAR TISSUE IN PROGRESSION OF EXPERIMENTAL PNEUMONIA

I.D. Mostovaya, V.S. Karedina, V.N. Luchaninova
Vladivostok State Medical University

Summary – The authors have experimentally studied the structural changes observed in conductor parts and alveolar tissue during the progression of experimental pneumonia, and revealed that the structural disturbances of the bronchial tree mucous tunic depend on the disease period. As reported, the progressing inflammatory process in lungs leads to changing quantity and activity of mast cells as well as increasing biogenic amine content in the pulmonary tissue.

УДК 616.98:579.842.14]-036.22

А.В. Раков, Ф.Н. Шубин, Н.А. Кузнецова

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *SALMONELLA ENTERITIDIS*, НЕ СОДЕРЖАЩЕЙ ПЛАЗМИДЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, г. Владивосток

Ключевые слова: сальмонеллы, сальмонеллез, плазмиды, молекулярная эпидемиология.

В настоящее время проблема сальмонеллеза продолжает оставаться актуальной. В России и Приморском крае наибольшее этиологическое значение получил серовар *Salmonella enteritidis* [2]. Некоторые серовары сальмонелл, большинство из которых адаптированы к животным, имеют плазмиды вирулентности, которые позволяют им вызывать системные инфекции у мышей. J. Fierer et al. [11] предположили, что плазмиды вирулентности способствуют возникновению сальмонеллезной бактериемии у человека. Данное положение нашло дальнейшее развитие в исследованиях С.-Н. Chiu et al. [8], которые показали, что плазмиды вирулентности могут играть роль в возникновении первичной бактериемии.

Вместе с тем в настоящее время сложилось весьма устойчивое мнение, что для развития гастроинтестинальной формы сальмонеллезной инфекции присутствие в штаммах возбудителя плазмиды вирулентности необязательно [9, 12]. Так, G. Kapperud et al. [14] сообщали о вспышке пищевого сальмонеллеза, вызванной *S. typhimurium*, не содержащей плазмиды вирулентности [14]. Однако недостаточность клинико-эпидемиологических данных в этих работах не позволяет связать проявления инфекции с фенотипическими и плазмидными характеристиками возбудителя и сделать однозначный вывод о их значимости в клинике сальмонеллеза у человека.

Плазмидная характеристика *S. enteritidis* в Приморском крае рассмотрена нами на основе многолетнего наблюдения за популяцией микроба [5]. При этом типирование штаммов выявило значительную гетерогенность популяции *S. enteritidis* по профилю плазмид. Штаммы, изолированные в Приморском крае из различных источников в 1995–2000 гг., распределились на 59 плазмидоваров, среди которых доминирующее значение имели три, маркированные плазмидами 38 MDa, 38:1,4 MDa и 38:2,3 MDa. На их долю пришлось 83,1% всех изолированных культур. С 2000 г. к числу доминирующих был отнесен и плазмидовар 38:4,2 MDa, занявший 4-е место в этиологии сальмонеллеза у человека [6]. Многолетнее наблюдение за реализацией в эпидемическом и инфекционном процессах гетерогенной по плазмидным характеристикам популяции *S. enteritidis* показало, что различным плазмидоварам микроба свойственна характерная для каждого из них динамика заболеваемости и клинические особеннос-

ти [2]. При этом, как показали специально проведенные исследования, плаزمида с молекулярной массой 38 MDa является плазмидой вирулентности, и она отсутствует у 3,8% штаммов [3].

Представленные обстоятельства явились основанием для изучения микробиологической характеристики штаммов *S. enteritidis*, не содержащих плазмиду вирулентности с типичной молекулярной массой 38 MDa, а также эпидемиологических особенностей и клинических проявлений вызванной ими инфекции.

Исследованы штаммы сальмонелл, не содержащие плазмиду вирулентности массой 38 MDa, выделенные в различных районах Приморского края от 160 больных и из 11 проб пищевых продуктов. Идентификацию микроорганизмов осуществляли стандартными методами. Изучение биохимической активности проводили по общепринятой методике с помощью биохимических пластин, дифференцирующих энтеробактерии (ПБДЭ, г. Нижний Новгород). Оценивали ферментацию глюкозы, лактозы, маннита, рамнозы, дульцита, ксилозы, адонита, целлобиозы, сорбита, инозита, мелицитозы, эскулина, раффинозы, гидролиз желатины и мочевины, рост на цитратной и ацетатной средах, наличие β-галактозидазной активности, расщепление лизина и аргинина, продукцию индола, сероводорода, отношение к глицерину по Штерну и подвижность, что позволило составить код биохимической активности штаммов. Чувствительность к 30 антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, тетрациклинам, полимиксином и фторхинолоном) у 108 штаммов оценивали методом диффузии в агаре с помощью бумажных дисков. Поиск плазмид проводили по известному методу [13]. Молекулярную массу определяли по подвижности плазмид в агарозном геле в сравнении с плазмидами pCT105 (7,5 MDa), pCT110 (6,5 MDa), R446b (47 MDa), S-a (26 MDa), pBR322 (2,8 MDa) и плазмидами pVM82 (82 MDa), p4,4 (4,34 MDa) штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* [4]. Наличие плазмиды вирулентности определялось с помощью полимеразно-цепной реакции на ген *spvC*. Использована пара праймеров SpvC-1 и SpvC-2, предложенная С.-Н. Chiu et al. [7], которая гибридизовалась с фрагментом гена *spvC*, локализованном на плазмиде вирулентности (ампликон массой 571 п.о.). В полимеразно-цепной реакции было исследовано 36 штаммов микроба. Данные о клинико-эпидемиологических проявлениях инфекции взяты из 160 историй болезни. Результаты обработаны статистически с использованием критериев Стьюдента [1].

Небольшой объем исследованного материала обусловлен тем, что штаммы *S. enteritidis*, не содержащие плазмиды вирулентности, составили в 1995–2005 гг. всего 3,3% от исследованных. Все штаммы по числу содержащихся в них плазмид можно разбить на три группы: штаммы, не содержащие плазмид, штаммы, содержащие одну плазмиду, и штаммы, содержащие две плазмиды и более. К первой группе относилось всего 65 штаммов (38%), ко второй – 75 (43,9%)

Таблица 1
Частота утраты плазмиды вирулентности массой 38 MDa у штаммов *S. enteritidis*, выделенных от больных людей

Производный плазмидовар, MDa	Кол-во штаммов	Исходный плазмидовар, MDa	Кол-во штаммов	
			абс.	с утратой плазмиды вирулентности, %
Без плазмид	60	38	1089	5,2 ²
1,4	23	38:1,4	1510	1,5 ²
2,3	15	38:2,3	541	2,7 ²
4,2	9	38:4,2	428	2,1 ²
26:1,4	3	38:26:1,4	207	1,4 ²
3,2:2,9:1,4	1	38:3,2:2,9:1,4	155	0,6 ²
2,6:1,4	1	38:2,6:1,4	59	1,7 ²
3,0:1,4	1	38:3,0:1,4 ¹	32	—
50	5	50:38 ¹	15	—
2,3:1,4	2	38:2,3:1,4 ¹	12	—
60	5	60:38 ¹	7	—
60:4,2	1	60:38:4,2 ¹	4	—
Всего:	126	Всего:	4059	3,0

¹ В связи с ограниченным количеством штаммов данных плазмидоваров процентное соотношение не вычислялось.

² Различия между данным плазмидоваром и штаммами, не содержащими плазмид, статистически достоверны.

и к третьей — 31 (18,1%). Кроме того, штаммы *S. enteritidis* можно дифференцировать на низкомолекулярные — содержащие плазмиды молекулярной массы ниже, чем плазида вирулентности 38 MDa, и высокомолекулярные — содержащие плазмиды массой выше 38 MDa.

Анализ спектра *S. enteritidis*, не содержащих плазмиды вирулентности, показал, что среди них ведущее положение занимают штаммы, не содержащие плазмид, а также плазмидоваров 1,4 MDa, 2,3 MDa и 4,2 MDa. На их долю пришлось 66,9% исследованных культур (107 штаммов). Вместе с тем данные штаммы отличаются от штаммов доминирующих плазмидоваров лишь отсутствием плазмиды вирулентности. Следовательно, можно полагать, что формирование подобных штаммов объясняется утратой соответствующей плазмиды у микроорганизмов, ранее ее содержавших. Средняя частота утраты плазмиды вирулентности составила 3%, однако у различных плазмидоваров микроба она варьировала. Наиболее часто утрата плазмиды вирулентности имеет место у штаммов плазмидовара 38 MDa, что привело к образованию 5,2% бесплазмидных штаммов. Этот процесс проходил достоверно реже у плазмидоваров 38:1,4 MDa, 38:2,3 MDa, 38:4,2 MDa, 38:26:1,4 MDa, 38:3,2:2,9:1,4 MDa и 38:2,6:1,4 MDa. Частота образования штаммов, утративших плазмиду вирулентности, у этих плазмидоваров не превышала 2,7% (табл. 1).

Для доказательства отсутствия в штаммах микроба плазмидных генов вирулентности было проведено изучение присутствия в них *spvC*-гена с помощью полимеразной цепной реакции, где праймеры были подобраны к фрагменту *spvC*-гена. Электрофорез проводили в 2% агарозном геле. Все 36 исследуемых штаммов не содержали *spvC*-ген, что указывало на

отсутствие у них плазмиды вирулентности (табл. 2). Контрольная группа из 10 штаммов, содержащих плазмиду 38 MDa, содержала и *spvC*-ген.

Изучение фенотипических свойств штаммов, не содержащих плазмиду вирулентности, показало, что все они, независимо от плазмидного состава, времени и места выделения были однотипными по биохимической активности, то есть ферментировали глюкозу, маннит, арабинозу, мальтозу, дульцит, инозит, сорбит, лизин, аргинин, орнитин, утилизировали цитрат натрия, образовывали сероводород. Они не ферментировали салицин, сахарозу, инозит, лактозу, не утилизировали малонат натрия, не ферментировали фенилаланин, не образовывали ацетилметилкарбинола и индола. Уреазный тест и тест на в-галактозидазную активность были отрицательны. Штаммы *S. enteritidis* были подвижны при температуре 37°C. Анализ антигенной характеристики показал, что все они, независимо от состава плазмид, имели однотипную антигенную формулу — 1,4,12:gm. Исследование антибиотикоустойчивости данных штаммов не выявило никаких отличий от штаммов, содержащих плазмиду вирулентности. Все они были чувствительны ко всем тестируемым антибиотикам.

Таким образом, ген *spvC* не выявлен ни в одном из штаммов, содержащих низкомолекулярные и высокомолекулярные плазмиды. Соответственно, представленные плазмиды не являлись плазмидами вирулентности и, следовательно, штаммы, не содержавшие плазмиды массой 38 MDa, являлись одновременно штаммами, не содержащими плазмиды вирулентности. Присутствие низкомолекулярных и высокомолекулярных плазмид не отражалось на биохимических свойствах, антигенной структуре и антибиотикорезистентности микроорганизма. Следовательно, штаммы, не содержащие плазмиду вирулентности массой 38 MDa, по фенотипическим характеристикам однотипны со штаммами *S. enteritidis*, содержащими эту плазмиду.

Клинические проявления инфекции у 41 пациента, выделившего *S. enteritidis* без плазмиды вирулентности (1-я группа), сравнялось с таковыми у 131 пациента, выделившего возбудителя с плазмидой 38 MDa (2-я группа). По возрастной структуре в обеих группах преобладали лица работоспособного возраста (от 20 до 59 лет) — 56,1±7,7% в 1-й и 67,2±4,2% во 2-й. Статистически значимых половых различий между группами не зарегистрировано. У всех пациентов отсутствовали хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, а сальмонеллез протекал в виде гастроинтестинальной формы. Больные поступали на 1–2-е сутки от начала заболевания, клиника начиналась с болей в животе, повышения температуры до 38–40°C, общего недомогания, слабости и головной боли.

Были выявлены различия в степени дегидратации и частоте инфекционно-токсического шока. У большинства больных 1-й группы (90,2%) дегидратация

Таблица 2

Биохимическая активность, антигенная структура и наличие *spvC*-гена у штаммов *S. enteritidis*, не содержащих плазмиды вирулентности

Плазмидовар, МДа	Кол-во штаммов	Годы выделения	Код биохимической активности	Антигенная структура	Наличие <i>spvC</i> -гена
Без плазмид	2	1998, 2001	5703117	1,4,12;gm	—
1,4	13	1995–2000	5703117	1,4,12;gm	—
2,3	9	1995–2000	5703117	1,4,12;gm	—
4,2	2	1995, 1999	5703117	1,4,12;gm	—
2,3:1,4	2	1995, 1999	5703117	1,4,12;gm	—
2,6:1,8	1	2000	5703117	1,4,12;gm	—
2,3:2,2	1	2001	5703117	1,4,12;gm	—
3,5:2,7	1	1997	5703117	1,4,12;gm	—
50	3	1995, 1999, 2000	5703117	1,4,12;gm	—
26:1,4	1	2001	5703117	1,4,12;gm	—
52:35	1	1998	5703117	1,4,12;gm	—

отсутствовала или достигала I степени. Напротив, во 2-й группе такая дегидратация была зарегистрирована лишь у 71% больных, тогда как у 29% пациентов ее выраженность достигала II–III степени. Кроме того, выявлены существенные различия и при исследовании кала. Так, у больных 2-й группы слизь и кровь определялись значительно чаще, что указывало на более тяжелые гастроэнтероколитические проявления инфекции. Бактерионосители в первой группе составили $12,2 \pm 5,1\%$, тогда как во второй только $4,6 \pm 1,8\%$.

Следовательно, сальмонеллезная инфекция, вызванная штаммами *S. enteritidis*, не содержащими плазмиды вирулентности, характеризуется более легким гастроэнтеритическим вариантом течения, что проявляется значительным снижением в клинике степени дегидратации и частоты инфекционно-токсического шока, а также высокой частотой бактерионосительства.

Отсутствие связи между наличием в штаммах сальмонелл плазмиды вирулентности и способностью бактерий вызывать гастроэнтеритический синдром характерно и для других сероваров сальмонелл. Описано множество вспышек сальмонеллеза, вызванных различными сероварами сальмонелл, у которых не обнаружены плазмиды вирулентности. Так, J.-Y. D'Aoust [10] описал подобные вспышки, вызванные в различных странах сероварами *S. bareilly*, *S. miami*, *S. oranienburg*, *S. chester*, *S. javiana*, *S. poona*, *S. saint-paul*, *S. goldcoast*, *S. heidelberg*, *S. eastbone*, *S. napoli* и *S. nima*. Все это доказывает возможность того, что плаزمиды вирулентности не являются обязательным условием для возникновения сальмонеллезной инфекции у человека.

Литература

1. Каспарова Т.Ю. Статистические методы в эпидемиологическом анализе. — М.: Медикас, 1994.
2. Раков А.В., Шубин Ф.Н., Иванис В.А. и др. // Эпидемиол. и инфек. болезни. — 2001. — № 5. — С. 50–54.
3. Раков А.В. Микробиолого-клинические параллели при сальмонеллезной инфекции: автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2003.

4. Шубин Ф.Н., Гинцбург А.Л., Китаев В.М. и др. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 1989. — № 6. — С. 20–25.
5. Шубин Ф.Н., Ковальчук Н.И., Кузнецова Н.А. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 1. — С. 36–40.
6. Шубин Ф.Н., Раков А.В., Кузнецова Н.А. и др. // Актуальные проблемы здоровья населения Сибири. — Омск, 2004. — С. 193–199.
7. Chiu C.-H., Ou J.T. // J. Clin. Microbiol. — 1996. — Vol. 34. — P. 2619–2622.
8. Chiu C.-H., Lin T.Y., Ou J.T. // Microbiol. Immunol. — 1999. — Vol. 43. — P. 899–903.
9. Chiu C.-H., Ou J.T. // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 520.
10. D'Aoust J.-Y. // Int. J. Food Microbiol. — 1994. — Vol. 24. — P. 11–31.
11. Fierer J., Krause M., Tauxe R., Guiney D. // J. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 166. — P. 639–642.
12. Fierer J. // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 519–520.
13. Kado C.I., Liu S.T. // J. Bacteriol. — 1981. — Vol. 145. — P. 1365–1373.
14. Kapperud G., Gustavsen S., Hellesnes I. et al. // J. Clin. Microbiol. — 1990. — Vol. 28. — P. 2597–2601.

Поступила в редакцию 19.06.2006.

FEATURES OF INFECTION BROUGHT ON SALMONELLA ENTERITIDIS WITH NO VIRULENCE PLASMIDS

A.V. Rakov, F.N. Shubin, N.A. Kuznetsova
SBRAMS Research Institute of Microbiology and Epidemiology (Vladivostok)

Summary — During the period from 1995 till 2005 *Salmonella enteritidis* strains with no virulence plasmids reached 3.3% (171 strains) of all the strains under study. As the tests conducted with polymerase chain reaction showed, *S. enteritidis* strains which did not contain plasmids of 38 MDA in weight, had been at the same time those that did not contain virulence plasmids. The plasmids of other molecular weight did not have an effect on phenotypic properties of a microorganism. The *Salmonella* infection provoked by *S. enteritidis* with no virulence plasmids was characterized by milder gastroenteritic clinical course, decreased dehydration rate and infectious toxic shock syndrome, as well as by many cases of the bacteria carrying.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 21–23.

УДК 616.94-022.7-085.33:615.015.8:616-036.22

А. В. Мартынова

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: антибиотики, чувствительность, пневмококковые инфекции.

Несмотря на длительное изучение, пневмококковая инфекция до сих пор остается одной из наиболее актуальных проблем внутренних болезней, являясь причиной не только отитов, синуситов, фронтитов, но и таких тяжелых заболеваний, как пневмония, бронхиты, менингиты и др. [3, 4, 7]. По данным российской статистики заболеваемость пневмококковыми инфекциями колеблется от 5–6 до 16–20 случаев на 100 000 населения, встречаясь практически во всех социальных группах населения [1].

Особую актуальность приобретают вопросы эпидемиологии инвазивных форм пневмококковых инфекций (пневмония, менингит и т.п.), имеющих важное медико-социальное значение [2]. Практический интерес представляет динамика формирования устойчивости к антибактериальным химиопрепаратам штаммов *Streptococcus pneumoniae* и выявляемость резистентных штаммов пневмококка не только с учетом региональных особенностей, но и характера их циркуляции в различных группах населения.

Эпидемиологическая структура заболеваемости пневмококковыми инфекциями изучалась на основании данных, представленных в статистических формах 12 (МИАЦ Приморского края), а также при анализе отчетных форм 245У лечебно-профилактических учреждений. Штаммы *S. pneumoniae* выделялись согласно общепринятой методике на «колумбийском» агаре (Pronadia Hispanlab, Испания); серотипирование проводилось с помощью набора типовых сывороток Pneumotest panel (Statens Seruminstitut, Дания). Исследование чувствительности к антибиотикам было проведено согласно NCCLS (National Committee Clinical Laboratory Standards) с использованием среды Мюллера–Хинтона (Pronadia Hispanlab, Испания) и определением минимальных подавляющих концентраций 50 и 90% (МПК₅₀ и МПК₉₀) [6].

При ретроспективном и проспективном эпидемиологическом анализе было установлено, что в Приморском крае постоянно регистрируется высокий уровень заболеваемости инвазивными формами пневмококковых инфекций. Так, средний показатель пневмококковых пневмоний составил $32,73 \pm 1,58$ (28,98–36,48) на 10 000 населения, что значительно превышает показатели по отдельным регионам в России, и практически в 2 раза больше уровня заболеваемости в странах с более высоким доходом на душу

населения. В структуре инвазивных пневмококковых инфекций, к которым традиционно относят пневмонию, бактериемию, менингит и т.п., лидирующее место занимает пневмококковая пневмония (75,16%), преобладая в следующих возрастных группах: дети до 2 лет, взрослые 20–24 лет и взрослые старшей возрастной группы (от 50 лет и старше).

Было идентифицировано 13 серотипов пневмококка. В группе штаммов, вызвавших инвазивные формы инфекции, отмечалось несколько случаев повторного выделения штаммов серотипов 6А, 6В, 9V, 19F и 23F. Доля нетипируемых штаммов составила 20,5%. Чаще всего выделялись пневмококки 1-й (11,5%), 12-й (6,4%) и 14-й (4,4%) серогрупп. Анализ по возрасту распределения штаммов также подтвердил вывод о том, что в структуре пневмококков, вызывающих инвазивные заболевания, лидируют нетипируемые штаммы: у детей – 22,2% (12 штаммов из 54), у взрослых – 16,9% (21 штамм из 124), у пациентов старше 65 лет – 23,3% (28 штаммов из 120).

Анализируя особенности формирования устойчивости к антибиотикам, следует отметить, что в популяции штаммов *S. pneumoniae*, вызвавших инвазивные формы инфекций, значительную часть составляли штаммы, нечувствительные к триметоприм-сульфаметоксазолу (52,3%), препаратам ряда тетрациклинов (58,0%) и клиндамицину (32,9%). По отношению к макролидам показатели распределились так: устойчивостью к эритромицину обладали 12,1% (умеренно-устойчивых – 11,4%) и к кларитромицину – 14,1% штаммов (умеренно устойчивых – 12,4%), в то же время – по отношению к фторхинолонам – к ципрофлоксацину оказались устойчивыми 12,8%, тогда как к левофлоксацину – всего 4,0% штаммов (табл.).

При этом популяция штаммов, выделенных при инвазивных формах пневмококковых инфекций, обладала высокой чувствительностью к пенициллину: устойчивых было всего 4,4%, а умеренно устойчивых – 7,0%. В целом полученные данные позволяют предположить, что в популяции штаммов *S. pneumoniae*, вызывающих инвазивные формы пневмококковых инфекций, развиваются процессы формирования резистентности к препаратам ряда макролидов и фторхинолонов.

Это предположение подтверждается и данными МПК₉₀ для эритромицина, которая составила 128 мкг/мл, при этом аналогичные показатели зарегистрированы и по отношению к клиндамицину и тетрациклину. Это позволяет предположить распространение в изученной популяции микроорганизмов, штаммов с механизмом устойчивости, фенотипически проявляющимся по типу MLS, что свидетельствует о формировании в популяции устойчивости к макролидам, обусловленной активацией генов комплекса *erm* [5].

При анализе по возрасту распределения нечувствительных к антибиотикам штаммов в популяции микроорганизмов, выделенных от больных инвазивными формами пневмококковых инфекций, установлено увеличение количества таких изолятов в группе

Таблица

Устойчивость к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у 28 больных инвазивными пневмококковыми инфекциями

Антибиотик	МПК, мкг/мл			Кол-во штаммов ¹					
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀₋₉₀	Ч		УР		Р	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пенициллин	0,002	4	0,5–4	264	88,2	21	7,0	13	4,4
Ампициллин	0,002	4	0,5–4	268	88,9	24	8,1	7	2,3
Амоксициллин-клавуланат	0,003	8	0,125–8	279	93,6	19	6,4	0	0,0
Цефуроксим	0,024	8	0,5–8	256	85,9	28	9,4	14	4,7
Цефотаксим	0,080	2	0,25–2	262	87,9	32	10,7	15	5,0
Цефипим	0,005	4	0,125–4	267	89,6	34	11,4	14	4,7
Эритромицин	0,032	128	0,125–128	228	76,5	34	11,4	36	12,1
Кларитромицин	0,016	64	1–64	219	73,5	37	12,4	42	14,1
Клиндамицин	0,016	128	0,5–128	200	67,1	47	15,8	51	17,1
Тетрациклин	0,125	128	1–128	125	41,9	105	35,2	68	22,8
Ципрофлоксацин	0,008	64	8–64	209	70,1	51	17,1	38	12,8
Левифлоксацин	0,016	32	0,125–32	268	89,9	18	6,0	12	4,0
Хлорамфеникол	0,125	32	0,25–32	222	74,5	45	15,1	31	10,4
Рифампицин	0,012	16	0,125–1	289	97,0	10	3,3	1	0,3
ТМП-сульфаметаксазол ²	0,064	128	0,064–128	142	47,7	74	24,8	82	27,5

¹ Ч – чувствительные, УР – умеренно-резистентные, Р – резистентные.² Триметоприм-сульфаметаксазол.

от 5 до 18 лет и некоторое снижение таких штаммов в группе взрослых и в группе пациентов старше 65 лет. При этом необходимо отметить, что чаще всего штаммы пневмококка, устойчивые к препаратам ряда бета-лактамов (пенициллину), выделялись в возрасте от 5 до 18 лет (21,4% – умеренно-устойчивые, тогда как 42,9% – устойчивые). Устойчивость к цефотаксиму также чаще возникала в возрасте от 5 до 18 лет (8,5% – умеренно-устойчивые штаммы, тогда как 28,6% – устойчивые). Аналогичная ситуация сложилась и при повозрастном распределении штаммов пневмококка, резистентных к левофлоксацину и к эритромицину: в возрастной группе от 5 до 18 лет наблюдалось сравнительно частое выделение умеренно-устойчивых штаммов к левофлоксацину (7,1%) и к эритромицину (35,7%), а также выделение штаммов, устойчивых к левофлоксацину (7,1%) и эритромицину (42,9%).

Таким образом, на территории Приморского края эпидемическая ситуация характеризуется высоким уровнем заболеваемости основными нозологическими формами инвазивных пневмококковых инфекций. Важной эпидемической характеристикой штаммов *S. pneumoniae*, выделенных при инвазивных формах, является появление изолятов, устойчивых к макролидам и фторхинолонам (при высоком количестве штаммов, нечувствительных к клиндамицину и триметоприм-сульфаметаксазолу). Также регистрируется значительный удельный вес нетипируемых штаммов, что требует дальнейшего эпидемиологического мониторинга данной инфекции, в том числе и с применением молекулярно-эпидемиологических методов. В качестве рекомендаций по использованию антибактериальных химиопрепаратов следует указать на необходимость рационального применения препаратов группы макролидов и фторхинолонов, учитывая распространение штаммов *S. pneumoniae*, нечувствитель-

ных к препаратам этих групп, что особенно актуально для пациентов в возрасте от 5 до 18 лет.

Литература

1. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. – Смоленск : СГМА, 2005.
2. Мартынова А.В. // Здоровье населения и среда обитания. – 2007. – № 3. – С. 15.
3. Cartwright K. // Eur. J. Pediatr. – 2002. – Vol. 161, No. 4. – P. 188–195.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report. Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*. – 2005.
5. Martynova A.V., Turcutyucov V.B. // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 4906.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards // MIC testing supplemental tables. – Villanova : NCCLS, 2002. – P. 110–112.
7. Zangwill K.M., Vadheim C.M., Vannier A.M. et al. // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 174. – P. 752–759.

Поступила в редакцию 17.05.2007.

ANTIMICROBIAL AGENTS SUSCEPTIBILITY S. PNEUMONIAE ISOLATES GAINED IN INVASIVE FORMS OF INFECTION

A.V. Martynova

Vladivostok State Medical University

Summary – Despite of the achievements in diagnostics and treatment of pneumococcal infections, rationalized antimicrobial chemotherapy of invasive forms of pneumococcal infections (pneumonias, meningitis, etc) is still remaining the actual problem. In Primorskyi Region there is registered quite high level of pneumococcal infections morbidity. The most often isolated strains are strains resistant to tetracycline, clindamycin, erythromycin and ciprofloxacin. Increasing of macrolide and fluoroquinolone non-susceptible strains in age group from 5 to 18 years determines rational prescribing of antimicrobial agents of these groups in patients of this age group with invasive forms with pneumococcal infections.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 24–25.

УДК 616.98:579.861.2]-085.33:615.015.8

С.В. Дьяченко, Е.А. Мятлик, К.П. Топалов

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СДЕРЖИВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск),
Краевая клиническая больница № 1, им. профессора
С.И. Сергеева (г. Хабаровск)

*Ключевые слова: паспорт резистентности,
золотистый стафилококк.*

Антибактериальные препараты являются одним из наиболее значительных открытий XX века. Благодаря им стало возможным эффективное лечение тех заболеваний, которые ранее были смертельными (туберкулез, менингит, скарлатина, пневмония). В настоящее время антибактериальные препараты — одна из самых многочисленных групп лекарственных средств. Так, в России в настоящее время используются около 30 типов антибактериальных препаратов, представленных более чем 200 международными непатентованными наименованиями. Сегодня более трети пациентов в процессе лечения получают антибактериальную терапию. За последние 5 лет фармацевтическими компаниями было потрачено 17 млн долларов на исследования и разработку новых лекарственных средств, применяемых для лечения инфекционных заболеваний [3].

За прошедшее время многие аспекты антимикробной химиотерапии подверглись пересмотру из-за того, что активность лекарственных средств со временем снижается, что обусловлено формированием у микроорганизмов лекарственной устойчивости [2]. Поэтому изучение резистентности к антимикробным препаратам и разработка путей ее преодоления являются одними из наиболее приоритетных задач отечественного здравоохранения.

Важность этих задач определяется тем, что антимикробная резистентность затрагивает многие проблемы. Так, распространение устойчивых микроорганизмов в стационарах приводит к увеличению сроков госпитализации и затрат на лечение, к повышению летальности, особенно при проведении высокотехнологичных вмешательств (операции на сердце, трансплантация органов и др.). Следует подчеркнуть, что во многих случаях эффективность применения препаратов определяет исход лечения пациентов. Экономическое значение лекарственной резистентности здесь обусловлено и необходимостью применения антибиотиков более широкого спектра действия, стоимость которых выше традиционно используемых средств. Социальный аспект проблемы определяется ростом заболеваемости

населения, увеличением числа нетрудоспособных граждан, необходимостью применения более дорогостоящих препаратов.

Всемирная организация здравоохранения относит проблему микробной резистентности к числу наиболее приоритетных, о чем свидетельствует разработка «Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам», которая касается всех, кто в той или иной мере имеет отношение к применению или назначению антибиотиков — от пациентов до врачей, от административных работников больниц до министров здравоохранения. Она направлена на содействие разумному применению антимикробных препаратов с целью минимизации резистентности и создания возможности следующим поколениям применять эффективные лекарства [1].

Комитетом ВОЗ были определены следующие мероприятия, призванные уменьшить распространенность резистентных штаммов микроорганизмов:

- мониторинг резистентности и эпидемиологический надзор должны стать рутинными как в поликлинике, так и в стационаре;
- прекращение применения антибиотиков в качестве стимуляторов роста в животноводстве во всем мире;
- рациональное использование антимикробных препаратов как основное мероприятие по снижению резистентности;
- создание образовательных программ для врачей и фармацевтов, назначающих антимикробные препараты;
- разработка новых антимикробных препаратов.

Для выполнения перечисленных мероприятий на локальном уровне необходимо использовать междисциплинарный подход для стратегического решения проблемы антибиотикорезистентности. В связи с этим нами было предложено создание специальной службы по контролю за уровнем инфекционной заболеваемости и рациональному использованию антибиотиков (рис. 1). В состав службы должны войти специалисты, владеющие знаниями эпидемиологии, клинической микробиологии и клинической фармакологии. Для эффективной работы здесь необходимо функциональное объединение таких специалистов, как клинический микробиолог, эпидемиолог, провизор, клинический фармаколог. Организация и управление данной службой должно стать функциональной обязанностью клинического фармаколога лечебно-профилактического учреждения. Основными задачами предполагаемой структуры будут:

- контроль за использованием антимикробных лекарственных средств, которые являются основным селекционным фактором развития и распространности резистентности;
- создание собственной базы данных о локальной этиологической структуре значимых инфекционных агентов, распространенности фенотипов резистентности и динамики этих изменений.

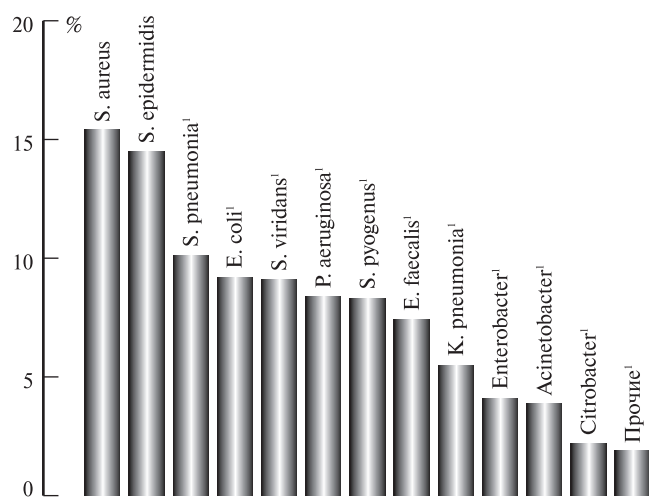


Рис. 2. Структура этиологических агентов, выделения в отделениях ККБ №1.

¹ Достоверное отличие по частоте выделения от *S. aureus*.

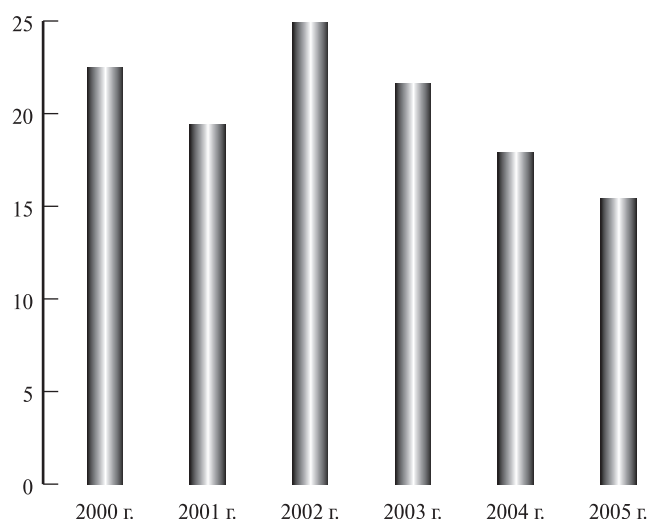


Рис. 3. Динамика выделения *S. aureus* из биологического материала больных, находившихся на лечении в ККБ № 1.

практике, причем резистентность может значительно различаться в разных странах и географических регионах одной страны. Основную проблему составляют метициллинорезистентные штаммы MRSA (Meticillin Resistant Staphylococcus Aureus), которые устойчивы не только ко всем β-лактамам антибиотикам но и ко многим другим группам антибиотиков.

Результаты многоцентрового исследования распространенности резистентности *S. aureus* в ОПИТ России (исследование СтЭнт), проведенного в 2001 г., показали широкое варьирование доли штаммов MRSA в различных центрах – от 0 до 89,5% (в среднем 33,6%). В целом в Москве частота выделения MRSA составила 33,4%, в Санкт-Петербурге – 4,1%. Все резистентные к оксациллину стафилококки были чувствительны к ванкомицину, а 95 и 84% штаммов MRSA были чувствительны к фузидиевой кислоте и рифампицину соответственно. Данные отличия в первую очередь зависели не от местоположения стационара, а от отделения, в котором проводился забор материала.

Среди метициллинчувствительных штаммов *S. aureus* к левофлоксацину были нечувствительны 29,4% штаммов. Отмечена высокая частота резистентности к клиндамицину – 39,5%, гентамицину – 42,2%, тетрациклину – 48,6%, эритромицину – 50,5% и, особенно, к хлорамфениколу – 54,1% [1, 4].

Из полученных нами данных следует, что в ККБ № 1 г. Хабаровска за последние 5 лет отмечалось достоверное снижение удельного веса *S. aureus*, выделенного от больных, – с 21,6 до 15,4% (рис 3). Во многом это можно объяснить изменением структуры заборы биологического материала и снижением количества выделяемых микроорганизмов в диагностическом титре. При анализе резистентности *S. aureus* к антибактериальным препаратам обращал на себя внимание низкий удельный вес MRSA-штаммов данного микроорганизма ($5,58 \pm 0,18\%$) по сравнению с данными многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований.

В то же время данные показатели являются тревожными в целом по стационару, так как в 2004 г. не было выявлено ни одного штамма MRSA (произошло достоверное увеличение выделения MRSA-штаммов). Все выделенные штаммы MRSA сохраняли свою чувствительность к ванкомицину. Наиболее часто данный вид микроорганизмов выделялся в травматологическом отделении, отделении общей хирургии и реанимационно-анестезиологическом отделении.

При анализе структуры резистентности стафилококков к антибактериальным препаратам наибольший ее уровень отмечен к ампициллину ($89,39 \pm 0,82\%$), что, по-видимому, связано с продукцией плазмидных β-лактамаз класса А. Данный факт подтверждается низкими показателями резистентности к защищенным аминопенициллинам – $11,43 \pm 0,58\%$. Кроме этого, высокие уровни резистентности продемонстрированы к макролидам и линкозамидам: от $27,17 \pm 0,55\%$ для азитромицина до $17,39 \pm 0,36\%$ для линкомицина, что во многом обусловлено модификацией мишени действия микроорганизма (рис. 4).

На основании вышеизложенного в связи с низким уровнем выделения MRSA для проведения периперационной антибиотикопрофилактики в Краевой клинической больнице № 1 г. Хабаровска рекомендовано использовать цефазолин, а при подозрении на стафилококковую инфекцию в качестве препаратов первого ряда – цефалоспорины I–II поколения, защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановую кислоту), а в качестве препаратов второго ряда – респираторную группу фторхинолонов (левофлоксацин). При выделении штаммов MRSA препаратами выбора являются ванкомицин, тейкопланин и линезолид.

Выводы

Важнейшим элементом стратегии сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам является создание службы «По контролю

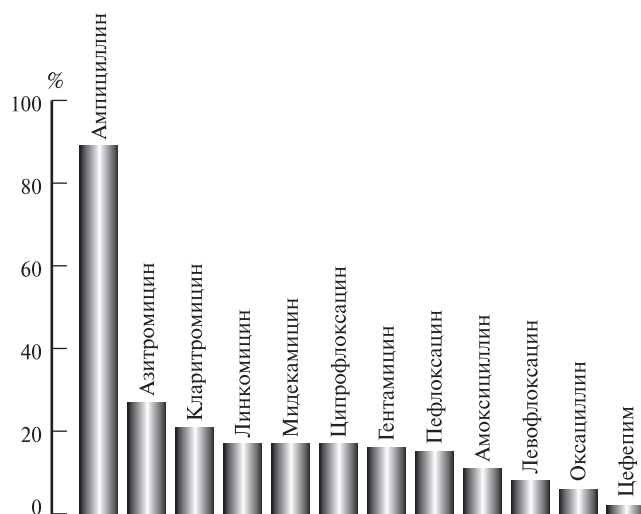


Рис. 4. Суммарная структура резистентности *S. aureus* к антибактериальным препаратам.

за инфекционной заболеваемостью и рациональному использованию антибактериальных препаратов».

Разработка эффективных протоколов эмпирической фармакотерапии и проведение периоперационной профилактики должно основываться на локальных данных о резистентности микроорганизмов конкретного ЛПУ.

Литература

1. Антибактериальная терапия : практическое руководство / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов и др. — М. : Медицина, 2000.
2. Богданов М.Б. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии : руководство для врачей. — М. : Видар-М, 2004.
3. Рациональная антимикробная фармакотерапия : руководство для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, И.А. Александрова и др. — М. : Литера, 2003.
4. Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Современные методы клинической микробиологии. — Смоленск : МАКМАХ, 2003.

Поступила в редакцию 28.10.2006.

MULTIDRUG RESISTANCE TO ANTIBIOTICS AND WAYS TO MENAGE IT: A METHODOLOGY APPROACH
S.V. Dyachenko, E.A. Myatlik, K.P. Topalov
Far Eastern State Medical University, Regional Hospital No. 1 (Khabarovsk)

Summary — *Staphylococcus aureus* antibiotics resistance analysis is performed in our institution and compared to the similar data of other RF clinics. A complex of measures suggested preventing and overcoming multidrug resistance, including special in-hospital service for antibiotic therapy control and resistance monitoring.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 1, p. 26–29.

УДК 616.24-006.6-089.168-06]-085.28

А.А. Полежаев, С.В. Ступина, О.Н. Булатова

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Приморский краевой онкологический диспансер
(г. Владивосток)

Ключевые слова: рак легкого, полихимиотерапия, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения.

По данным литературы вопрос о целесообразности проведения неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) у больных немелкоклеточным раком легкого остается дискуссионным. Сторонники данного метода лечения отмечают увеличение 5-летней выживаемости среди больных со II–III стадиями заболевания в среднем на 10–15% по сравнению с группой только хирургического лечения [3, 6, 10]. Их оппоненты указывают на более высокий риск развития послеоперационных осложнений и летальности после неоадьювантной химиотерапии, в особенности при выполнении правосторонних пневмонэктомий [7–9].

В этом аспекте нами был проведен анализ непосредственных результатов хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с оценкой влияния неоадьювантной ПХТ на развитие послеоперационных осложнений и летальность и с разработкой способов их профилактики.

С 1991 по 2005 г. в торакальном отделении Приморского краевого онкологического диспансера были оперированы 1075 больных немелкоклеточным раком легкого в возрасте от 18 до 75 лет. Пациентов старшей возрастной группы (60 лет и более) было 315 (29,2%), соотношение мужчин и женщин – 9:1. Плоскоклеточный рак был диагностирован у 804 (74,8%), аденокарцинома – у 239 (22,2%), другие формы рака (крупноклеточный, диморфный, недифференцированный) – у 32 (3,0%) больных. У 417 человек (38,8%) была I стадия заболевания ($T_{1-2}N_0$), у 95 (8,8%) – II стадия ($T_{1-2}N_1$), у 476 (44,3%) – IIIA стадия ($T_{1-2}N_2$, T_3N_{0-2}) и у 68 (6,3%) – IIIB стадия ($T_4N_{0-3}M_0$).

Из общего числа операций различные по характеру резекции легкого составили 464 (43,2%) и пневмонэктомии – 429 (39,9%). У 182 пациентов (16,9%) хирургическое вмешательство ограничилось эксплоративной торакотомией.

Неоадьювантная ПХТ была проведена 245 больным преимущественно с IIIA стадией плоскоклеточного рака (из них радикально оперированы 195 человек). Среди лиц, получавших комбинированное лечение, удельный вес III стадии заболевания был в 2 раза выше (87,3%), чем при хирургическом лечении

(43,3%). Также в этой группе плоскоклеточный рак регистрировался чаще (89,4%), чем при хирургическом лечении (68,6%); частота аденокарциномы составила соответственно 6,4 и 28,2%. Распределение пациентов в сравниваемых группах по полу и возрасту было идентичным.

Противопоказаниями к комбинированному лечению считали тяжелое общее состояние, распад опухоли с обильным кровохарканьем, декомпенсированный сахарный диабет, сердечно-сосудистую и дыхательную недостаточность III ст., выраженную печеночную и почечную недостаточность, лейкопению менее 3×10^9 , выраженную анемию, обострение хронических заболеваний. Применялись схемы химиотерапии, содержащие препараты платины, антрациклины, эпопозид, метотрексат и/или CCNU (EP, EP, CAP, CAMP, MACC) [1, 4, 5]. Как правило, проводили 2–3 цикла предоперационной ПХТ с интервалом в 3–4 недели. Оперативное вмешательство выполняли в среднем через 14–21 день после ее окончания при отсутствии токсических реакций. У большинства пациентов (224 человека – 91,4%) неoadьювантная ПХТ была проведена в полном объеме, и только в 21 случае она была прекращена в связи с распадом опухоли, обильным кровохарканьем, выраженными токсическими реакциями и лейкопенией.

Частота побочных эффектов и осложнений при неoadьювантной ПХТ была типичной для использованных схем лечения и наблюдалась практически у всех пациентов. В большинстве случаев токсические реакции удавалось купировать и они не являлись препятствием для продолжения ПХТ.

Отчетливый симптоматический эффект в ходе предоперационной ПХТ был прослежен у 24,8% больных с распространенным опухолевым процессом: уменьшение кашля, болей в грудной клетке, дыхательной недостаточности, нормализация температуры тела, улучшение общего самочувствия. Объективный эффект, наблюдавшийся в 38,1% случаев, выражался в уменьшении размеров первичной опухоли, лимфатических узлов корня легкого и средостения, улучшении вентиляции соответствующих отделов легких и функциональных показателей. Регрессия опухоли на половину и более была отмечена у 14,3% пациентов. В целом при плоскоклеточном раке предоперационная ПХТ была эффективнее (26,2%), чем при аденокарциноме (11,1%). Выраженный лечебный патоморфоз имел место только у пациентов с плоскоклеточным раком (21,8%).

Из 245 пациентов у 50 (20,5%) вмешательство было ограничено пробной торакотомией, у 120 (61,5%) были выполнены пневмонэктомии. Из последних 75 были расширенными и комбинированными, 27 – правосторонними и 93 – левосторонними. 75 больным проведены лоб/билобэктомии (расширенные и комбинированные – у 12, бронхопластические – у 21). В ходе операции не было отмечено каких-либо

дополнительных сложностей, обусловленных химиотерапией.

С целью профилактики несостоятельности шва бронха при комбинированном лечении использовали различные способы ушивания в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей строения бронхиального дерева и стороны операции [2, 6, 9]. При левосторонних пневмонэктомиях достаточно эффективным считали стандартный механический способ обработки с помощью сшивающих аппаратов УО-40 или УБ-40. При правосторонних пневмонэктомиях у больных с ригидной, обызвествленной или воспалительно измененной стенкой главного бронха при полукольцевой или подковообразной формах поперечного сечения (с узкой мембранозной частью) предпочтение отдавали ручному «бескультевому» способу ушивания (модификация метода Оверхолта) [6]. При неригидной стенке бронха при всех вариантах формы поперечного сечения считали рациональным использование аппаратного варианта «бескультевой» обработки (механическая модификация способа Оверхолта) [2]. У больных с эллипсоидным сечением бронха (с широкой мембранозной частью) и ригидной хрящевой стенкой применяли ручной шов по Суиту. Такая индивидуализированная тактика обработки обеспечивала адаптацию краев культи с наименьшим натяжением. Культю главного бронха при всех способах ушивания укрывали лоскутом перикардальной жировой клетчатки, костальной или медиастинальной плевры на ножке. После обработки бронха всем пациентам производили интраоперационную фибробронхоскопию с контролем качества бронхиального шва.

Кроме того, с целью профилактики и лечения послеоперационных осложнений широко использовался комплекс мероприятий, включавший в себя бронхологическую санацию в пред- и послеоперационном периодах, пролонгированную эпидуральную аналгезию (морфином) в послеоперационном периоде, интра- и послеоперационную санацию плевральной полости 0,06% раствором гипохлорита натрия, обязательное дренирование плевральной полости после пневмонэктомии, укрытие швов бронха лоскутом большого сальника на питающей ножке при повторных операциях по поводу бронхиальных свищей, внутривенную непрямую электрохимическую детоксикацию с помощью гипохлорита натрия, внутривенную и внутриплевральную озонотерапию.

Клиническое применение в течение 10 лет разработанного комплекса мероприятий по профилактике и лечению бронхолегочно-плевральных осложнений способствовало улучшению непосредственных результатов хирургического лечения рака легкого. Частота осложнений снизилась с 32,8 до 26,9%, летальность – с 11,7 до 8,0%, главным образом, за счет достоверного снижения частоты бронхиальных свищей после пневмонэктомии почти в 2 раза (с 13,2 до 7,8%) и связанной с ними летальности более чем в 2 раза

Таблица

Структура осложнений и послеоперационной летальности в зависимости от объема вмешательства и метода лечения

Осложнения	Метод лечения и объем операции											
	хирургический						с предоперационной ПХТ					
	типичная пневмон-эктомия (n=194)		расширенная пневмон-эктомия (n=115)		лобэктомия (n=374)		типичная пневмон-эктомия (n=45)		расширенная пневмон-эктомия (n=75)		лобэктомия (n=75)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хирургические:	40	20,6	31	26,1	73	19,6	7	15,4	21	28,0	12	16,1
бронхиальный свищ	12	6,2	7	6,1	7	1,9	2	4,4	4	5,3	—	—
эмпиема плевры	9	4,6	6	5,2	9	2,4	2	4,4	5	6,7	2	2,7
кровотечение	8	4,1	9	7,8	12	3,2	2	4,4	5	6,7	3	2,7
нагноение раны	11	5,7	8	7,0	13	3,5	1	2,2	7	9,3	3	4,0
неполное расправление легкого	—	—	—	—	30	8,0	—	—	—	—	5	6,7
гангрена легкого	—	—	—	—	1	0,3	—	—	—	—	—	—
пищеводный свищ	—	—	—	—	1	0,3	—	—	—	—	—	—
вывих сердца в дефект перикарда	—	—	1	0,7	—	—	—	—	—	—	—	—
Нехирургические:	23	11,8	21	18,3	61	16,2	9	20,0	12	16,0	15	20,1
легочно-сердечная недостаточность	13	6,7	11	9,6	12	3,2	3	6,7	6	8,0	2	2,7
пневмония	5	2,6	4	3,5	33	8,8	2	4,4	2	2,7	9	12,0
тромбоэмболия легочной артерии	3	1,5	3	2,6	3	0,8	2	4,4	2	2,7	—	—
инфаркт миокарда	1	0,5	2	1,7	4	1,0	2	4,4	2	2,7	2	2,7
нарушение мозгового кровообращения	1	0,5	1	0,9	3	0,8	—	—	—	—	—	—
прочие	—	—	—	—	6	1,6	—	—	—	—	2	2,7
Сочетанные осложнения	60	30,9	48	41,7	99	26,5	13	28,9	29	38,7	19	25,3
Смерть	19	9,8	12	10,4	15	4,0	4	8,9	10	13,3	2	2,7

(с 8,6 до 3,7%). Частота и структура послеоперационных осложнений и летальности при проведении неoadъювантной ПХТ мало отличались от таковых в группе пациентов, перенесших только оперативное лечение (табл.).

Таким образом, проведение неoadъювантной ПХТ на фоне комплексных профилактических мероприятий не отягощало течения послеоперационного периода и не сказывалось на частоте осложнений и летальности. Использование индивидуализированного подхода к выбору метода обработки главного бронха с учетом его анатомического строения и степени ригидности стенок позволило нивелировать разницу в частоте возникновения бронхиальных свищей при хирургическом и комбинированном лечении.

Литература

1. Акопов А.Л., Левашев Ю.Н. // *Вестн. хир.* — 2002. — № 2. — С. 18–21.
2. Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А. *Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания.* — СПб.: Гиппократ, 1998.
3. Бычков М.Б. // *Вестник РОНЦ.* — 2003. — № 1. — С. 8–12.
4. Давыдов М.И., Волков С.М., Полоцкий Б.Е. // *Рос. онкол. журнал.* — 2001. — № 5. — С. 14–17.

5. Лактионов К.К., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и др. // *Практ. онкол.* — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 1451–1453.
6. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. *Клиническая онкопульмонология.* — М., 2000.
7. Kim D.H., Lynch T.J., Mentzer S.J. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1993. — Vol. 106. — P. 696–702.
8. Martin J., Ginsberg R.J., Abolhoda A. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 72. — P. 1149–1154.
9. Rendina E.A., Venuta F., De Giacomo T. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 114. — P. 830–837.
10. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330. — P. 153–158.

Поступила в редакцию 19.04.2007.

PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS DURING COMBINATION THERAPY OF NON-SMALL CELL CANCER OF LUNG USING NEOADJUVANT MULTIDRUG CHEMOTHERAPY

A.A. Polezhaev, S.V. Stupina, O.N. Bulatova
Vladivostok State Medical University, Primorsky Krai Regional
Oncologic Dispensary (Vladivostok)

Summary — The authors share the experience of operative and combined therapy of 1,075 patients suffering from non-small cell cancer of lung and analyze immediate treatment results and methods of preventing and treating post-operative complications. As reported, neoadjuvant multidrug chemotherapy combined with integrated preventive measures does not burden the postoperative course and does not influence the incidence of postoperative complications and lethality.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 29–31.

УДК 617.55+618.1]-089.87-072.1

*В.В. Стрижелецкий, Е.М. Альтмарк,
Т.Ю. Жемчужина*

СИМУЛЬТАННЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА И ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербургский городской центр
эндовидеохирургии и гинекологии Елизаветинской
больницы

*Ключевые слова: эндовидеохирургия, лапароскопия,
симультанные операции.*

Отличительной чертой нашего столетия является бурное развитие новых технологий. Так, из сочетания достижений в медицине, физике и кибернетике развилось новое направление медицины – эндоскопия. Ее появлению предшествовал целый ряд открытий в области медицинской техники, разработка и апробация нового инструментария и видеоскопического оборудования. Оценив по достоинству возможности лапароскопических вмешательств, хирурги вернулись к проблеме симульных операций. Хирургическая тактика при лечении двух и более заболеваний одновременно разрабатывалась давно, однако ее развитие сдерживалось травматичностью вмешательств и оперативного доступа, которые негативно влияли на ближайшие результаты лечения [1, 4, 7, 13]. Улучшение диагностических возможностей практической медицины, совершенствование анестезиологического и реанимационного обеспечения операций и раннего послеоперационного периода, широкое внедрение ультразвука, электрокоагуляции, сшивающих аппаратов и других технических средств, позволяющих производить оперативное вмешательство менее травматично и менее продолжительно, создали реальные условия для расширения объема вмешательств и выполнения одновременно нескольких операций при сочетанных хирургических заболеваниях [2, 3, 11].

В связи с активным внедрением эндовидеохирургических технологий в хирургическую практику вопрос о симульных операциях, расширении показаний к ним стал особенно актуальным. Многочисленные исследования этой проблемы подтверждают ряд несомненных преимуществ лапароскопических методов: уменьшение травматичности, устранение риска повторного наркоза, снижение интра- и послеоперационных осложнений, сокращение сроков пребывания в стационаре, снижение длительности временной нетрудоспособности, уменьшение послеоперационной летальности [6, 10]. Изначально широкое распространение получили различные гинекологические операции и операции на желчных путях, большую часть плановых симульных вмешательств состав-

ляли операции, основным этапом которых являлась лапароскопическая холецистэктомия.

В настоящее время одним из важных направлений эндовидеохирургии является герниопластика [8]. Это связано с тем, что заболеваемость грыжами передней брюшной стенки превышает 50 случаев на 10000 населения. Ежегодно в России она выполняется примерно у 180 тысяч пациентов, в США проводится более 500 тысяч операций грыжесечения, что составляет почти 15% всех общехирургических вмешательств [5, 13].

За период с 2003 по 2005 г. в Санкт-Петербургском городском центре лапароскопической хирургии и гинекологии Елизаветинской больницы произведено 233 симульных лапароскопических операций – 88 мужчин (37%) и 145 женщин (65%). Средний возраст пациентов – $45 \pm 9,6$ года. В 85 случаях (36,5%) выполнены симульные операции на органах малого таза, в 52 (30,2%) – симульные операции, основным этапом которых являлась лапароскопическая предбрюшинная герниопластика паховых грыж. Протезирующая герниопластика сочеталась с пластикой пупочных грыж в 25 случаях (47,2%), с гинекологическими операциями – в 9 (17,3%). В 10 наблюдениях (19,2%) герниопластика сопровождалась рассечением спаек, возникших в результате ранее перенесенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости, 3 пациентам (5,7%) выполнена лапароскопическая аппендэктомия по поводу хронического аппендицита, в 5 случаях (9,6%) проведена лапароскопическая операция типа Иванисевича в связи с варикоцеле.

Большинство пациентов (94,3%) оперированы в плановом порядке. Больным, поступавшим в стационар с ущемлением паховой грыжи, которая во время транспортировки самопроизвольно вправилась в брюшную полость, уточнение характера основного и диагностика сочетанного заболевания проводилась в стационаре. В дальнейшем все они были оперированы в плановом порядке.

Определение очередности этапов симульной операции происходило в соответствии с принципом асептичности, т.е. первым выполнялось вмешательство на менее инфицированном органе. Так, при сочетании герниопластики с гинекологическими операциями и аппендэктомией первым этапом проводилась герниопластика. Наличие сочетанных заболеваний органов нижнего этажа брюшной полости и малого таза позволяло осуществить одномоментную хирургическую коррекцию, не изменяя положения больного на операционном столе, расстановки операционной бригады и практически не прибегая к дополнительным доступам. При симульных вмешательствах на органах нижнего этажа брюшной полости и малого таза пациент на операционном столе располагается в положении Тренделенбурга с головным концом, опущенным на 30°. Операционная бригада, как правило, состояла из хирурга, ассистента

(хирурга либо гинеколога) и операционной сестры. Хирург располагался со стороны, противоположной грыже, напротив него – ассистент и операционная сестра. Мониторы находились по обеим сторонам от ног пациента, при использовании одного монитора – со стороны, противоположной хирургу [4, 12].

Расположение троакаров зависело от локализации грыжи и этапа вмешательства. При наличии у больного пупочной грыжи этапность операции определялась ее размерами. Так, если расширение пупочного кольца превышало диаметр троакара и не позволяло наложить карбоксиперитонеум, в первую очередь выполнялась пластика грыжи, а потом устанавливался 10-миллиметровый троакара. Последующие троакары устанавливались в зависимости от этапа операции. Введение рабочих троакаров проводилось под контролем зрения. Точки введения располагались на уровне пупка, латеральнее прямых мышц живота. Со стороны грыжи использовался 5-миллиметровый троакара, с противоположной стороны – 10-миллиметровый. При сочетании правосторонней паховой грыжи, хронического аппендицита или гинекологического заболевания правых придатков, переустановка рабочих троакаров или установка дополнительных, как правило, не требовались. В случае левосторонней грыжи для выполнения симультанного этапа 5-миллиметровый троакара заменялся 10-миллиметровым. Сочетание варикоцеле и левосторонней паховой грыжи не требовало дополнительных доступов и троакаров. При таком варианте в первую очередь выполнялась операция типа Иванисевича (как менее опасный этап) [9].

На собственном материале 33 человека (14,1%) были прооперированы в экстренном порядке по поводу острого аппендицита. Большинство из них (26 человек) были женщины, поступавшие с диагнозами: острый аппендицит, внематочная беременность, апоплексия яичника, острый холецистит. Больным, поступавшим в ночное время, диагноз сочетанного заболевания в большинстве случаев был установлен интраоперационно из-за отсутствия достаточного предоперационного обследования. В 31 случае (79%) были проведены лапароскопическая аппендэктомия и операции по поводу острых заболеваний женских половых органов. Аппендэктомия выполнялась при первично остром воспалении отростка в 28 случаях и при вторичных его изменениях – в 3. Только у 11 женщин (4,7%) в ходе предоперационного обследования была диагностирована гинекологическая патология, послужившая причиной выполнения симультанного этапа вмешательства. Важной причиной, определяющей недостаточно высокую дооперационную диагностику острых гинекологических заболеваний, было также пренебрежение хирургами необходимостью консультации пациентки специалистом-гинекологом. В экстренной хирургии при столкновении с гинекологической патологией при ревизии органов малого таза хирур-

ги зачастую не выполняют симультанные операции, так как не всегда могут правильно оценить находку и определить показания к объему вмешательства, а привлечение консультантов требует дополнительного времени.

Большую сложность вызывают юридические и организационные вопросы симультанных операций, что является тормозом в расширении показаний к ним. Благоприятный исход экстренных операций зависит от правильного формирования операционной бригады либо привлечения специалистов другого профиля, которые подключаются в случае необходимости в ходе вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение симультанных лапароскопических операций в условиях современной клиники имеет ряд очевидных преимуществ: избавляет больного сразу от нескольких заболеваний, устраняет риск повторных вмешательств и связанных с ними стрессовых реакций, повышает экономическую эффективность лечения.

2. Проведение симультанных эндовидеохирургических операций при сочетанной хирургической патологии является методом выбора и позволяет избежать повторных травматичных вмешательств, повысить адекватность лечения и улучшить качество жизни пациентов. Уменьшаются суммарные сроки медицинской и социальной реабилитации больных, такие операции часто патогенетически более обоснованы и экономически эффективны.

3. Причиной низкой выявляемости сочетанных заболеваний является неполное обследование больных в предоперационном периоде, что делает необходимым расширение стандартного предоперационного обследования независимо от заболевания, по поводу которого планируется оперативное лечение.

Литература

1. Емельянов С.И., Протасов А.В., Рутенбург Г.М. *Эндохирургия паховых и бедренных грыж.* – СПб., 2000.
2. Земляной А.Г. // *Хирургия.* – 1980. – № 11. – С. 24–27.
3. Поташов Л.В., Седов В.М., Фигурин Т.Д. // *Вестн. хирургии.* – 1987. – № 3. – С. 131–134.
4. Пучков К.В., Баков В.С., Иванов В.В. *Симультанные лапароскопические оперативные вмешательства в хирургии и гинекологии.* – М., 2005.
5. Рутенбург Г.М., Протасов А.В. // *Эндоскопическая хирургия.* – 1997. – № 4. – С. 40–41.
6. Рутенбург Г.М., Стрижелецкий В.В., Гуслев А.Б., Чуйко И.В. // *Хирургия.* – 1995. – № 5. – С. 21–29.
7. Седов В.М., Гуслев А.Б., Рутенбург Г.М., Стрижелецкий В.В. *Лапароскопическая герниопластика при паховых и бедренных грыжах.* – СПб. : Изд-во СПб-ГМУ им. акад. И.П. Павлова, 1995.
8. Седов В.М., Стрижелецкий В.В. *Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика.* –

- СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2002.
9. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. // *Хирургия*. — 1988. — № 3. — С. 80–83.
 10. Хнох Л.И., Фельтшнер И.Х. // *Хирургия*. — 1976. — № 4. — С. 75–79.
 11. Corbitt J.D. // *Surg. Laparosc. Endosc.* — 1991. — Vol. 1. — P. 23–25.
 12. De Bord J.R. // *Postgrad. Gen. Surg.* — 1992. — Vol. 4. — P. 156–160
 13. Fersli G. S., Massad A., Albert P. // *J. Laparoendosc. Surg.* — 1992. — Vol. 2. — P. 281–286.

Поступила в редакцию 29.03.2006.

SIMULTANEOUS LAPAROSCOPIC OPERATIONS ON SMALL PELVIC ORGANS AND FRONTAL ABDOMINAL WALL
 V.V. Strizheletsky, E.M. Altmarm, T.Yu. Zhemchuzhina
 I.P. Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Saint Petersburg Municipal Centre of Endovideosurgery and Gynecology of Elizabeth Hospital

Summary — The authors present treatment results of 233 patients undergone simultaneous operations in 2003–2005 in the Municipal Centre of Endovideosurgery of the Elizabeth hospital. As reported, the simultaneous operations have some advantages over the isolated ones. The authors also specify the causes of weak diagnosability of combined diseases and a required extent of pre-operative examinations to be carried out on patients seeking both elective and emergent surgical procedures.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 32–34.

УДК 616.89-008.441.33-097

В.В. Вавренчук

ПРОТИВООРГАНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА У НАРКОЗАВИСИМЫХ БОЛЬНЫХ, ИХ ПАРАСПЕЦИФИЧНОСТЬ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

Владивостокский государственный медицинский университет,
 Приморский краевой наркологический диспансер
 (г. Владивосток)

Ключевые слова: наркозависимость, аутоантитела, цитотоксичность.

В процессе иммунологического поиска противоорганных антител (АТ) у больных, страдающих наркоманией, было обнаружено несколько весьма интересных феноменов, комплексно характеризующих их возможную патогенетическую роль в организме. Первым из них явилась регистрация своеобразной параспецифичности образующихся противоорганных АТ в реакциях с антигенами здоровых тканей от трупа ничем не болевшего мужчины, погибшего в автокатастрофе, и антигенами опиатонаркотизированных органов другого мужчины, умершего от передозировки наркотика. И те и другие антигены реагировали с кровью здоровых лиц и наркоманов, зависимых не только от опия, но и других наркотиков — каннабиноидов, эфедрона, при полинаркомании.

Вторым феноменом оказалась двойная реакционная способность противоорганных АТ с антигенами клеток-мишеней — самостоятельная за счет самих АТ и усиливающаяся гомо- и гетерогенным комплементом или комплементозависимая. Третьим феноменом явилась многообразная неодинаковой выраженности цитотоксическая агрессивность противоорганных АТ. Они оказывали губительное действие на различные виды клеток периферической крови, повторяющих, как известно, антигены внутренних органов человека. И, наконец, четвертым феноменом оказалась многофункциональность разрушительного действия противоорганных АТ — от

полного лишения жизнеспособности до избирательной деструктуризации клеток.

Нас интересовали именно такие многосторонние функциональные особенности влияния противоорганных АТ на организм и клетки, что потребовало углубленного их изучения. Это и определило цель настоящего исследования.

Контингентом для проведения клинко-иммунологических исследований послужили 120 наркозависимых больных — пациентов Приморского краевого наркологического диспансера (основная группа) и 15 здоровых людей, не употреблявших наркотики (контроль). Все наркоманы были зависимы от разных наркотиков — опиатов, каннабиноидов, эфедрона, часть страдали полинаркоманией. В силу стихийности поступления контингента сформировать количественно близкие группы не удалось. Основную массу составляли опиатозависимые пациенты (98 человек), остальные были представлены в значительно меньшем числе и стали объектом вспомогательных исследований.

Материалом для изучения аутоиммунных процессов явилась кровь больных, отобранная с соблюдением всех существующих этических норм, согласно положению Медицинского комитета по этике МЗ и СР РФ от 2002 г.

Для приготовления тканевых антигенов в отличие от многих экспериментальных субстратов от животных, фигурирующих в научных публикациях [2], были использованы органы из трупов двух людей (печень, головной мозг, селезенка, легкие, сердце, почки), полученные во время судебно-медицинского вскрытия. Первый из них — здоровый мужчина, погибший в автокатастрофе, второй — наркоман, скончавшийся от передозировки опия. Тканевые антигены готовили по методу Chuolomel и Ежковой в описании Романюк [4], противотканевые АТ определяли микрометодом Seyfart [5], цитотоксичность — по S. Wegener [6] в собственной модификации [3] пофазно с использованием видов клеток-мишеней и 5 параметров их повреждаемости. Все цифровые данные были обработаны методом вариационной статистики.

Таблица 1

Противоорганные АТ в сыворотке крови 15 здоровых доноров, обнаруженные в реакциях с «нормальными» и «опиатонаркотизированными» антигенами органов

Виды АТ	Индикаторные антигены, М±m			
	«нормальные»		«наркотизированные»	
	титр АТ	частота, %	титр АТ	частота, %
Противомозговые	—	—	1:(40,0±23,2)	89,0±8,0
Противопеченочные	1:(8,0±3,2)	66,6±12,1	1:(47,4±26,0)	100,0±0,0
Противосердечные	—	—	1:(5,6±1,3)	92,0±7,0
Противолегочные	1:(7,5±2,1)	40,0±12,6	1:(18,5±3,2)	100,0±0,0
Противопочечные	1:(10,0±4,2)	20,0±10,3	1:(12,4±2,3)	100,0±0,0
Противоселезеночные	—	—	1:(4,8±1,1)	82,0±9,9
Средний показатель:	1:(7,8±2,3)	—	1:(11,5±1,9)	—

Таблица 2

Сравнительные средние титры противоорганных АТ у наркоманов, выявленные с помощью «опиатонаркотизированных» антигенов

Виды АТ	Виды наркозависимости и различия в титрах АТ								
	опиатная	каннабиноидная	эфедрановая	полинаркомания	достоверность разности, р				
	I (M±m)	II (M±m)	III (M±m)	IV (M±m)	I–II	II–III	III–IV	I–III	I–IV
Противомозговые	1:(218,0±12,0)	1:(217,0±28,4)	1:(40,0±49,0)	1:(152,0±19,0)	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Противопеченочные	1:(245,0±11,5)	1:(367,0±46,0)	1:(96,0±19,6)	1:(225,0±36,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Противолегочные	1:(257,0±13,1)	1:(422,0±70,0)	1:(192,0±32,9)	1:(109,0±40,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Противосердечные	1:(273,0±13,4)	1:(298,0±33,0)	1:(128,0±59,0)	1:(153,0±27,0)	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Противоселезеночные	1:(231,0±11,5)	1:(274,0±34,5)	1:(192,0±32,9)	1:(144,0±20,0)	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Противопочечные	1:(224,0±11,0)	1:(327,0±50,0)	1:(192,0±32,9)	1:(224,0±40,0)	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Средний показатель:	1:(241,3±12,0)	1:(317,5±43,7)	1:(140,0±37,7)	1:(167,8±26,5)	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Титры противоорганных АТ к антигенам тканей и здоровых, и наркотизированных опиатами лиц были очень низкими, к тому же АТ к тканям здоровых встречались не всегда и не всех видов. С помощью «нормальных» антигенов были обнаружены противопеченочные, противолегочные и противопочечные АТ, причем их комбинация была отмечена только однажды. АТ к таким забарьерным органам, как головной мозг, а также к селезенке и сердцу, не было обнаружено ни разу. Низкий титр выявляемых АТ свидетельствует, очевидно, об их естественной природе.

В то же время у того же здорового контингента антигены из наркотизированных опиатами тканей выявили все виды противоорганных АТ и в несколько более высоком титре, в среднем — 1:(11,8±1,9). Это говорит о большей чувствительности и реакционной способности данных антигенов по сравнению с «нормальными». Относительно же низкий титр свидетельствует об их естественном происхождении и является результатом воздействия на организм повседневных раздражений.

Не явились исключением и противомозговые АТ, не обнаруженные антигенами из здоровых тканей (табл. 1). Это связано с тем, что мозг также система-

тически посылает в кровотоки опиатоподобные субстанции типа эндорфинов, на которые иммунная система организма может ответить антителообразованием. Это подтверждено, в частности, работами Н.Б. Гамалеи [1] и других авторов, показавших, что и у здоровых субъектов определяются специфические противонаркотические АТ и соответствующие им сдвиги в иммуноглобулиновом спектре сывороток крови.

В этой связи нас заинтересовала возможность поиска подобных АТ опиатонаркотизированными антигенами при специфической наркотической зависимости от опиатов и при других видах наркомании. Несмотря на различия наркотиков, применявшихся нашими больными, их мутирующе-разрушительное действие на органы было однонаправленным, вызывало аутоиммунные сдвиги, хотя и различалось по силе. Подобную перекрестную реактивность у наркозависимых лиц с разными формами наркомании обнаружили Н.Б. Гамалея и др. [1] с помощью морфинизированных антигенных экстрактов из органов крыс. Наши находки также указывали на общность механизмов воздействия разных наркотиков на ткани наркотизированного объекта, вне зависимости от их вида. Титры же противоорганных АТ отражали его глубину (табл. 2).

Таблица 3

Корреляционные связи частоты положительной реакции лимфоцитолита (ЛФЦ) с титром разных видов противоорганных антител в АВ0 (Н) группах наркоманов

Виды АТ	Уровни титров и частота лимфоцитолита АВ0 (Н), М±m							
	0 (I)		А (II)		В (III)		АВ (IV)	
	Титр АТ	ЛФЦ, %	титр АТ	ЛФЦ, %	титр АТ	ЛФЦ, %	титр АТ	ЛФЦ, %
Противомозговые	1:(101,0±13,6)	62,0±19,8	1:(142,2±37,0)	79,0±14,4	1:(101,0±13,2)	50,0±17,6	1:(84,0±12,6)	25,0±21,6
Противопеченочные	1:(119,0±32,0)	55,0±20,3	1:(128,0±23,0)	70,0±16,2	1:(155,0±14,8)	80,0±14,1	1:(192,0±31,0)	75,0±21,3
Противолегочные	1:(151,0±23,0)	23,0±17,1	1:(92,4±25,0)	49,0±17,6	1:(137,0±21,3)	72,0±15,8	1:(224,0±26,0)	85,0±17,8
Противосердечные	1:(192,0±18,7)	32,0±19,0	1:(108,0±14,9)	65,0±16,8	1:(87,0±19,5)	51,0±17,6	1:(160,0±14,2)	16,0±18,3
Противопочечные	1:(82,2±13,2)	2,0±5,7	1:(135,0±15,7)	64,0±16,9	1:(82,0±16,9)	38,0±17,1	1:(176,0±17,9)	8,0±13,5
Противоселезеночные	1:(101,0±11,8)	95,0±8,8	1:(164,0±24,3)	82,0±13,5	1:(128,0±17,2)	69,0±16,3	1:(192,0±19,2)	90,0±15,0
Средний показатель:	1:(124,4±18,7)	44,8±15,1	1:(128,3±23,3)	68,1±15,9	1:(115,0±17,1)	60,0±17,3	1:(171,3±20,1)	49,8±17,9

Таким образом, можно предположить, что появление противоорганных АТ при наркоманиях является следствием общих патогенетических влияний разных наркотиков и носит неспецифический, а точнее – параспецифический интоксикационный характер. Интенсивность же воздействия наркотиков на ткани зависит от чувствительности к ним различных органов. Поэтому патогенетическую опасность разных наркотиков с позиций их мутагенно-разрушительного действия на организм и развития аутоиммунных процессов следует признать если не тождественной, то близкой.

Важным показателем функциональной роли противоорганных АТ является их агрессивность и участие в генезе различной патологии. Эта проблема может быть разрешена на примере изучения цитотоксичности. Лучшей моделью здесь может служить цитотоксичность в отношении лимфоцитов здорового человека, разработанная S. Wegener (1987)

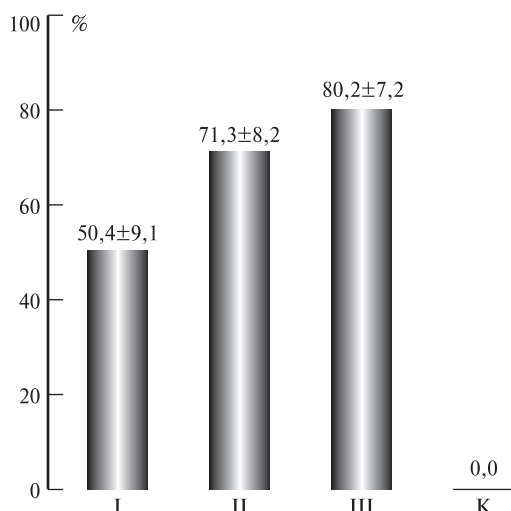


Рис. Цитотоксическое действие противоорганных антител наркозависимых больных на лимфоциты крови здорового человека.

I – после контакта с АТ, II – после контакта с комплементом, III – после суточной выдержки, К – контроль.

и модифицированная нами за счет пофазного учета феномена в реакции связывания комплемента и расширения диапазона клеток-мишеней [3]. Первое усовершенствование позволило оценить самостоятельное цитотоксическое действие противотканевых антител и усиливающий эффект комплемента (рис.). При этом были использованы три критерия оценки цитотоксичности по отношению к избранным клеткам-мишеням: жизнеспособность лейкоцитов (лимфоцитов) с окраской проб 1% раствором трипанового синего или 5% водного эозина натрия, оценка морфологической целостности или деструктуризации клеток нейтрофилов по их повреждаемости, а также потеря эритроцитов в ходе их лизиса.

Судя по усредненным показателям, полученным при разработке методики, реакция цитотоксичности с сывороткой крови наркозависимых больных и в контроле, где сыворотки не использовались, а были заменены 0,85% физиологическим раствором, разница в результатах между I и II фазами оказалась большой и статистически значимой.

В контроле мертвые клетки были единичными и не свидетельствовали о реакции цитотоксичности, а указывали на возможную обусловленность манипуляционными воздействиями, ибо АТ в контрольных пробах не было. Различные виды противоорганных АТ оказывали существенное влияние как на частоту цитотоксичности, так и на особенности деструктуризации нейтрофилов. Ярко выраженная реакция чаще регистрировалась с сыворотками крови наркозависимых пациентов, содержащими в высоком титре АТ к антигенам селезенки (57%), печени (48%), легких (42%). Реже цитотоксичность регистрировалась в присутствии противопочечных (39%) и противомозговых (34%) антител. Самый низкий показатель здесь обеспечили противосердечные АТ. Вместе с тем отмечено влияние не только количества антител, но и их качества, зависящего от стажа наркомании, возраста и генотиповой принадлежности наркоманов (табл. 3).

Таблица 4

Жизнеспособность и морфограмма нейтрофилов гетерогенной крови после обработки их противоорганными антителами опиатовых больных, $M \pm m$

Виды АТ	Титр АТ	Жизнеспособность клеток, %		Морфограмма, %			
		окрашенные	бесцветные	повреждение оболочки	повреждение цитоплазмы	повреждение ядра	РПН?
Противомозговые	1:(107,0±13,8)	53,3±9,1	46,7±9,1	15,0±6,5	9,3±5,3	15,0±6,5	39,3±8,9
Противопеченочные	1:(137,0±12,2)	54,0±9,0	46,0±9,0	11,6±5,8	10,3±5,5	12,3±5,9	34,2±8,6
Противолегочные	1:(138,0±23,0)	64,3±8,7	35,7±8,7	17,3±6,9	15,6±6,6	18,0±7,0	50,9±9,1
Противосердечные	1:(130,0±19,1)	66,3±8,6	33,7±8,6	18,3±7,0	14,0±6,3	15,0±6,5	48,7±9,1
Противопочечные	1:(116,0±16,2)	53,3±9,1	46,7±9,1	16,3±6,7	7,6±4,8	13,6±6,2	37,5±8,8
Противоселезеночные	1:(146,0±17,8)	60,3±8,9	39,7±8,9	15,6±6,6	9,3±5,3	17,0±6,8	41,9±9,0
Средний показатель:	1:(129,0±17,0)	58,6±8,9	41,1±8,9	15,7±6,5	11,3±5,6	15,2±6,4	42,2±8,9

При оценке корреляционных связей между ними во всех геногруппах, кроме 0(I), выявлена сильная прямая зависимость. Неодинаковым был и характер структурных разрушений. Если у сегментоядерных нейтрофилов страдала главным образом оболочка клеток, то у палочкоядерных часто помимо этого распадались на гранулы и ядро. Это может привести у первых к нарушению фагоцитарной активности, а у вторых — к полному выключению из дезинтоксикационной функции. В обоих случаях повреждаемость клеток была высокой (табл. 4).

Подводя итоги, можно предположить неблагоприятное влияние противоорганных АТ наркозависимых больных на организм реципиента, которому могут перелить подобный цитотоксический субстрат, и оценить их патологическую значимость для наркозависимых больных, клетки которых сенсибилизированы наркотиком.

ВЫВОДЫ

1. Противоорганные антитела у наркозависимых больных параспецифичны и отражают мутагенно-интоксикационные процессы в органах наркомана.

2. Противоорганные антитела могут быть выявлены антигенными экстрактами из органов наркотизированных (в большом титре) и здоровых (в низком титре) людей, но в последнем случае — в основном к антигенам добарьерных тканей (и для уточнения уровня с введением поправочного коэффициента).

3. Титры противоорганных антител соразмерны доле участия соответствующих органов в процессе наркотизации: они выше к тканям печени, легких, мозга и ниже — к антигенам сердца, почек, селезенки.

4. Противоорганные антитела обладают агрессивностью к тканям организма, что отражается в цитотоксичности к клеткам периферической крови: лимфоцитам, палочко- и сегментоядерным нейтрофилам, эритроцитам.

5. Цитотоксичность противоорганных антител при наркозависимости проявляется в деструктуризации, потере жизнеспособности клеток, что свидетельствует о патогенетической значимости антител в развитии наркомании, висцеральных осложнений, иммунодефицитов.

Литература

1. Гамалея Н.Б., Наумова Т.А., Хотовицкий А.В. и др. // *Вопросы наркологии*. — 2002. — № 3. — С. 66–75.
2. Косяков П.Н. *Изоантигены и изоантитела*. — М.: Медицина, 1987.
3. Мотавкина Н.С., Вавренчук В.В. *Методические рекомендации по изучению аутоиммунных процессов у больных с разными формами наркозависимости*. — Владивосток, 2005.
4. Романюк Ю.П. // *Микробиология*. — 1965. — № 8. — С. 84–87.
5. Seyfarth M. // *Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля*. — М.: Медицина, 1987.
6. Wegener S. *Vergleichende Untersuchungen zum Vorkommen von Leukorytenantigenen auf Granulozyten und Lymphoryten: Inauguraldissertation*. — Rostock, 1973.

Поступила в редакцию 04.04.2006.

ANTIORGANIC AUTOANTIBODIES IN DRUG ADDICT PATIENTS, THEIR PARASPECIFICITY AND CYTOTOXICITY

V.V. Vavrenchuk

Vladivostok State Medical University, Primorsky Krai Regional Narcological Dispensary (Vladivostok)

Summary — The author conducted clinical immunologic blood analyses to 120 drug addict patients (15 donors in control group) and found out that in all drug addictions the antiorganic autoantibodies were likely to appear as a result of general pathogenetic effects of various drugs, and were non-specific, or paraspecific, by toxic character. The level of drug effects on tissues depended on the sensitivity of various organs to drugs.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 34–37.

УДК 616.37-002.4-06:616-002.3]-089

Б.С. Брискин, М.Д. Дибиров, О.Х. Халидов,
Г.С. Рыбаков, Д.З. Алиев, А.Э. Шебзухов**ВЫБОР СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПАНКРЕОНЕКРОЗА**Московский государственный медико-
стоматологический университет*Ключевые слова: гнойно-некротические осложнения
панкреонекроза, этапные внебрюшинные мини-
доступы, качество жизни.*

Гнойно-септические осложнения (абсцессы поджелудочной железы, сальниковой сумки, парапанкреатической клетчатки, забрюшинная флегмона) являются одной из наиболее частых причин летальности при панкреонекрозе – 26,7% [1, 6, 8]. Причинами такой печальной статистики является, прежде всего, задержка с распознаванием и вскрытием очагов гнойного расплавления и отсутствием оптимальных способов дренирования гнойных полостей, от чего во многом зависит течение послеоперационного периода, исходы лечения и качество жизни пациентов [2–5, 7]. Несмотря на положительные отзывы об «открытых», «полуоткрытых», «закрытых», эндоскопических методах дренирования, нельзя однозначно отдать предпочтение лишь какому-то одному из них [1, 3, 5–8]. Эти и другие вопросы, касающиеся хирургического лечения деструктивного панкреатита, явились побудительным мотивом к проведению наших исследований.

Работа охватывает период с 2000 по 2006 г., в течение которого используемая лечебно-диагностическая тактика у больных с острым панкреатитом (ОП) претерпела значительные изменения. Этот временной промежуток может быть разделен на два периода: с 2000 по 2002 и с 2003 по 2006 г. За это время через клинические базы кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии – городские больницы № 81 и 50 – прошли 832 больных деструктивным ОП. С гнойными осложнениями за указанный срок оперировано 168 человек (20,2%). В работе мы использовали клиническую классификацию острого панкреатита, принятую в 1992 г. на международном симпозиуме в Атланте.

До 2003 г. при хирургическом лечении гнойно-некротических осложнений панкреонекроза превалировали «закрытые» способы. Закрытое дренирование гнойно-некротических полостей выполнено в 45 случаях (26,8%). Подавляющее большинство больных оперировано в поздние сроки с момента заболевания, когда успевало произойти расплавление плотных зон некроза вследствие присоединения и размножения микрофлоры (табл. 1). У 25 человек пришлось прибегнуть к повторному хирургическому вмешательству, чтобы ревизовать гнойную полость. Во время операций мы обнаруживали обширные поля гнойно-некротического поражения забрюшинной клетчатки с большим количеством омертвевших тканей, которые нуждались в повторной некр- и секвестрэктомии. В последующем эти больные лечились открытым способом, в режиме программных санаций. Анализ причин неэффективности проводимой терапии показал, что деструктивный процесс в железе и окружающих тканях продолжался и выбранный способ дренирования не создавал достаточных условий для отхождения секвестров и адекватной эвакуации детрита и гнойно-некротических масс, что приводило к ухудшению общего состояния пациентов и развитию тяжелой интоксикации. Летальность в этих случаях достигла 33,3%.

Наиболее благоприятными для лечения методом закрытого дренирования оказались нагноения в виде абсцессов без инфицирования окружающих тканей. Такую форму гнойных осложнений целесообразно лечить методом чрескожного дренирования под ультразвуковым наведением.

Высокая летальность при гнойных осложнениях деструктивного ОП, леченных закрытым дренированием и непрерывным лаважем, вызвала необходимость поиска новых хирургических подходов. С 2003 г. при распространенных гнойных осложнениях ОП предпочтение отдавалось открытым внебрюшинным мини-доступам (этапным вмешательствам). Наибольшей информативностью для определения характера и объема деструкции в самой поджелудочной железе, парапанкреатической и забрюшинной клетчатке мы считаем компьютерную томографию. Открытое дренирование в режиме этапных санаций выполнено у 123 больных – 73,2% (табл. 2).

Во время каждой операции мы старались максимально полно проводить ревизию всех уплотнений

Таблица 1*Характер гнойных осложнений ОП, при которых выполнено дренирование закрытым методом*

Форма ОП и его осложнения	Кол-во больных		Выздоровление		Переход к открытым методам		Летальность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфицированный	21	46,7	7	15,5	14	31,1	5	10,2
Инфицированный с абсцессом	15	33,3	8	17,8	7	15,5	8	16,3
Панкреатогенный абсцесс	9	20,0	5	11,1	4	8,9	2	4,1
Всего:	45	100,0	20	44,4	25	55,5	15	33,3

Таблица 2

Открытое дренирование гнойных очагов

Виды оперативных вмешательств из мини-доступа	Кол-во больных	
	абс.	%
Мини-лапаротомия + секвестрэктомия + марсупиализация + тампонирование сальниковой сумки	89	72,3
Мини-лапаротомия + марсупиализация сальниковой сумки + люмботомия	22	17,9
Люмботомия	12	9,8

Таблица 3

Характер осложнений после этапных операций при гнойных осложнениях ОП

Осложнение	Кол-во больных	
	абс.	%
Аррозивное кровотечение	6	3,6
Толсто-тонкокишечный свищ	4	2,4
Панкреатогенный свищ	5	2,9
Сепсис	4	2,4
Пневмония	7	4,2
Гидроторакс	5	2,9

в забрюшинной клетчатке и удалить их гнойно-некротическое содержимое. Чтобы оставшиеся ткани и органы были фиксированы в нужном положении и не спадались, тем самым ограничивая доступ к гнойно-некротическим зонам, после некрэктомии рыхло заполняли все ревизованные участки несколькими тампонами, пропитанными мазью «Левомеколь». Повторные вмешательства осуществляли независимо от наличия признаков гнойно-воспалительного процесса. Тампоны и трубки выводили как через оментобурсостому, так и через мини-люмботомические разрезы. После первого вмешательства сразу же планировали, что через определенное количество дней больной должен быть подвергнут очередной операции. Оптимальным сроком между этапными вмешательствами являются 48–72 часа. Количество этапных санационных мероприятий составило от 2 до 10.

Прекращали выполнение этапных вмешательств, когда исчезали клинические признаки септического состояния, не выявлялись гнойно-некротические ткани в забрюшинной клетчатке, а раневая поверхность покрывалась грануляциями. Течение процесса контролировали как лабораторно-биохимическими анализами, так и по результатам сонографии и компьютерной томографии, которые помогали обнаружить жидкостные образования и участки пониженной плотности, свидетельствующие об омертвлении или инфильтрации тканей.

Использование способа этапных санаций с применением набора инструментов «Мини-ассистент» позволило снизить общую послеоперационную летальность при гнойно-некротических осложнениях

деструктивного панкреатита до 16,7%. Вероятность неблагоприятного результата характеризует такие показатели, как частота послеоперационных осложнений (табл. 3).

Самое грозное осложнение – аррозивное кровотечение – было остановлено прошиванием сосудов в 2 и тугой тампонадой сальниковой сумки в 4 случаях. Тонко-толстокишечные свищи у 3 больных закрылись самостоятельно, а в 1 случае свищ поперечно-ободочной кишки закрылся после наложения проксимальной толстокишечной колостомы. Панкреатические свищи в 3 наблюдениях закрылись самостоятельно через шесть месяцев, а 2 пациентам через 1,5 года был наложен панкреатоеюноанастомоз.

Одним из основных критериев эффективности лечения в настоящее время является анализ отдаленных результатов и параметров качества жизни пациентов. Их изучали с помощью анкетирования больных и обследования их в стационаре. Все пациенты заполняли стандартную анкету.

По данным опроса после этапных операций повторно госпитализировались 19 больных (11,3%). У 4 из них выявлена киста поджелудочной железы и выполнено дренирование под ультразвуковым наведением с хорошим клиническим результатом. Сахарный диабет, связанный с основным заболеванием, диагностирован у 5 человек. Изучение трудоспособности больных в ближайшие и отдаленные сроки после операции показали, что в первый год после заболевания II группу инвалидности имел 21 пациент (12,5%), и у 11 из них по истечении года инвалидность была снята.

Больные, оперированные из традиционного лапаротомного доступа, имели следующие результаты: из 141 пролеченного повторно госпитализировались 43 человека (30,1%). Сахарный диабет, связанный с основным заболеванием, установлен в 7 случаях. Изучение трудоспособности показало, что в первый год после заболевания группу инвалидности имел 41 пациент (29,1%), и только у 4 из них инвалидность была снята по истечении года.

Таким образом, способ этапного хирургического лечения с использованием внебрюшинных мини-доступов является оптимальным методом хирургического лечения больных с острым деструктивным панкреатитом.

Литература

1. Бебуришвили А.Г., Бурчуладзе Н.Ш., Мандриков В.В. // *Материалы IX Всерос. съезда хирургов.* – Волгоград, 2000. – С.15.
2. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Халидов О.Х. и др. // *Хирургия некротизирующего панкреатита: материалы межрегиональной научно-практической конференции.* – Екатеринбург, 2001. – С.4–6.
3. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Докучаев К.В. и др. // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 139–142.

4. Нестеренко Ю.А., Лантев В.В., Михайлузов С.В. *Диагностика и лечение деструктивного панкреатита*. — М.: Бином-Пресс, 2004.
5. Пугаев А.В., Волков В.С., Григорина-Рябова Т.В. и др. // *Материалы IX всероссийского съезда хирургов*. — Волгоград, 2000. — С. 98.
6. Шулушко А.М., Данилов А.И., Пыхтин Е.В. // *Хирургия некротизирующего панкреатита: материалы межрегиональной научно-практической конференции*. — Екатеринбург, 2001. — С. 71–72.
7. Beger H.G., Rau B., Isenmann R. // *Chirurg*. — 2000. — Vol. 71, No. 3. — P. 274–280.
8. Bradley E.L. III. // *Bradley E.L. III. Acute pancreatitis*. — New York: Raven Press, 1994. — P. 817–823.

Поступила в редакцию 30.04.2007.

CHOOSING METHOD OF SURGERY TO CURE SUPPURATIVE AND NECROTIC COMPLICATIONS OF PANCREATONECROSIS

B.S. Briskin, M.D. Dibirov, O.Kh. Khalidov, G.S. Rybakov, D.Z. Aliev, A.E. Shebzukhov

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary — In case of pancreatonecrosis, suppurative and necrotic complications lead among the causes of lethality. The paper summarizes analysis of surgeries conducted to 168 patients suffering from suppurative and necrotic complications of pancreatonecrosis, and shows up advantages of “open” stepwise extra-peritoneal miniapproach using Mini-assistant kit over “closed” methods of surgery.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 38–40.

УДК 616.22/23-02:616.33/34-008.8

В.Э. Кокорина

ФОРМИРОВАНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РУБЦОВОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ

Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск)

Ключевые слова: реанимация, рубцовый стеноз, гастроэзофаголарингеальный рефлюкс.

Учитывая резкий рост частоты ятрогенных рубцовых стенозов полых органов шеи за последние годы с 5,4 до 92% [5, 7], особо актуальным стал вопрос разработки системы профилактики подобных осложнений в условиях интенсивной терапии. Значительное снижение количества рубцовых деформаций здесь позволит резко ограничить число больных, нуждающихся в длительной, многоэтапной реабилитации в условиях торакальных и ЛОР-отделений. Бережная интубация с учетом индивидуальной выраженности гортанно-трахеального угла и подбор адекватного размера интубационной трубки позволяет уже на первом этапе нахождения больного в отделении интенсивной терапии избежать травм полых органов шеи [1, 3, 4]. Однако даже при условии соблюдения общепринятых стандартов ведения пациентов в отделении интенсивной терапии процент осложнений продленной интубации в виде рубцовой деформации просвета гортани и трахеи остается высоким [4, 5]. Среди факторов, способствующих этому, все большее количество исследователей уделяют внимание влиянию рефлюкса желудочного и дуоденального содержимого в гортань и трахею [1, 6, 7]. У пациентов, находящихся на длительной интубации, существует ряд факторов риска развития гастроэзофаголарингеального рефлюкса. Если аспирация желудочного содержимого, возникшая в момент травмы (синдром Мендельсона), зачастую диагностируется вовремя, то рефлюкс, сформированный в результате длительного стояния пищевода зонда, по причине несостоятельности пищеводных сфинктеров, остается на практике зачастую незамеченным [2, 6].

Формированию постинтубационных осложнений способствует аспирация желудочного содержимого и выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки гортани и трахеи. Агрессивное желудочное содержимое способно в короткие сроки вызывать в зоне микротравм, сформировавшихся от воздействия интубационной трубки, воспаление и хондропериостит гортани и трахеи [4, 7]. Увеличение глубины поражения до хряща служит основой развития грубой рубцовой деформации просвета этих органов.

Целью исследования явился анализ влияния рефлюкса желудочного и дуоденального содержимого на формирование рубцовой деформации гортани и трахеи.

За 2002–2004 гг. в отделении интенсивной терапии и реанимации краевой клинической больницы № 2 (г. Хабаровск) наблюдались 73 человека, находившиеся на продленной интубации — от 2 до 15 дней. Для выявления изменений слизистой оболочки всем пациентам выполнялся эндоскопический осмотр пищевода, гортани и трахеи на 3-и, 6-е и 9-е сутки интубации. Изучение проявлений гастроэзофаголарингеального рефлюкса у данной категории пациентов затруднено невозможностью проведения рН-мониторинга, в связи с чем для подтверждения рефлюкса желудочного содержимого в глотку применялись лакмусовые тест-полоски. Даже однократное снижение водородного показателя ниже 4 расценивалось как подтверждение рефлюкса. Также несомненным подтверждением наличия рефлюкса были воспалительные изменения в пищеводе с формированием эрозий и язв.

У данных пациентов при эзофагоскопии верифицировались стрессовые язвы в дистальной (31,5%) и проксимальной (49,3%) частях пищевода. Временные анатомические нарушения нижнего пищеводного сфинктера (дилатация зондом) в половине случаев сопровождались дисфункцией перистальтики пищевода. Подобный высокий уровень распространения дисфункции перистальтики у реанимационных пациентов, вероятно, связан не только с длительной экспозицией соляной кислоты, но и с центральными стволковыми нарушениями. Подтверждение гастроэзофаголарингеального рефлюкса при скрининговом

осмотре были выявлены в 64 случаях (87,6%). Подобные показатели почти вдвое превышают частоту распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в популяции.

Сроки интубации зависели от степени нарушения сознания, прогноза основного заболевания, выраженности кашлевого рефлекса. У большинства пациентов различные формы расстройств дыхания явились следствием тяжелой черепно-мозговой травмы с повреждением ствола головного мозга. На этом фоне у 55 человек отмечено значительное снижение выраженности кашлевого и глотательного рефлексов, вплоть до их утраты. Дыхательные пути переполнялись продуктами аспирации и бронхиальной секреции.

Возникающие вследствие этих дыхательных нарушений гиповентиляция и гипоксемия увеличивали проницаемость мозговых сосудов. В первые сутки после травмы отмечалось снижение уровня насыщения крови кислородом до 75–80%. Присоединяющаяся гиперкапния вызывала расширение сосудов мозга. Эти изменения газового состава крови и диаметра мозговых сосудов приводили к появлению новых очагов геморрагий, усилению отека мозговой ткани и увеличению внутричерепного давления.

Ограничение нахождения интубационной трубки было вызвано быстрым развитием отека и изъязвления слизистой оболочки гортани и трахеи. У 12 человек с синдромом Мендельсона очаги поверхностных эрозий на слизистой оболочке гортани и резкая гиперемия межчерпаловидной области регистрировались при интубации уже в первые сутки. При эндоскопическом осмотре на третьи сутки чаще всего очаги повреждения слизистой оболочки фиксировались в области стояния манжеты, преимущественно по задней стенке гортани. Подобные изменения обнаружены у 59 пациентов (80,2%). Данная локализация объясняется ишемизирующим сдавлением этой зоны между раздутой манжетой и носопищеводным зондом. При своевременной коррекции степени растяжения манжеты интубационной трубки у 21 больного произошла эпителизация поверхностных эрозий в течение суток.

В 38 случаях на фоне аспирации и неоднократных эпизодов рефлюкса даже при прекращении воздействия повреждающего фактора (перераздутая манжета интубационной трубки) на задней стенке трахеи отмечались эрозии с налетом фибрина. У 4 пациентов к шестым суткам здесь сформировался трахеопищеводный свищ, облегчавший заброс желудочного содержимого в гортань. Подобное осложнение значительно ухудшало прогноз реабилитации и требовало проведения дополнительного хирургического пособия.

Другими уязвимыми участками гортани и трахеи при длительной интубации оказались межчерпаловидная область и зона передней комиссуры. Раневые поверхности в этих областях после извлечения интубационной трубки соприкасаются с формированием плотного соединительно-тканного рубца. У пациентов с рефлюксом желудочного содержимого при этом

наблюдалось образование «язычков грануляционной ткани», исходящих из области черпаловидного хряща. Аналогичный рост грануляций по краю трахеостомы у 8 человек привел к obturации просвета трахеи при смене трахеостомической канюли персоналом. Преимущественный рост грануляционной ткани по верхнему краю также сопровождался массивным забросом желудочного содержимого в гортань.

Таким образом, более чем 2-часовая ишемия слизистой оболочки гортани и трахеи способствует появлению эрозий, последующая же аппликация агрессивного желудочного содержимого увеличивает глубину повреждения, приводя к некрозу, воспалению с появлением продуктивного компонента в виде роста грануляций в просвет органа, развития хондропериостита с формированием в этой зоне стеноза вплоть до последующей облитерации и атрезии просвета гортани и трахеи. Рефлюкс желудочного содержимого в область посттравматических раневых поверхностей гортани и трахеи следует рассматривать как один из ведущих факторов патогенеза рубцового процесса при продленной интубации. Своевременная коррекция данной патологии позволит снизить процент постреанимационных рубцовых стенозов гортани и трахеи.

Литература

1. Калинин А.В. // *Русский мед. журн.* – 1996. – Т.4, № 3. – С. 144–148.
2. Фоломеев В.Н., Ежова Е.Г., Осипова К.П. // *Оториноларингология на рубеже тысячелетий: мат. XVI съезда оториноларингологов РФ.* – Сочи, 2001. – С. 494–500.
3. Юнина А.И. // *Современные проблемы физиологии и патологии голоса и речи.* – М., 1973. – С. 14–17.
4. Andze G.O. // *J. Pediatr. Surg.* – 1991. – Vol. 26. – P. 295–299.
5. Gaynor E.B. // *Laryngoscope.* – 1988. – Vol. 98. – P. 972–979.
6. Jindal J.R. // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1994. – Vol. 103. – P. 186–191.
7. Koufman J.A. // *Laryngoscope (suppl. 53).* – 1991. – Vol. 1. – P. 1–78.

Поступила в редакцию 30.04.2007.

FORMATION OF POSTTRAUMATIC CICATRICAL DEFORMITY IN LARYNX AND TRACHEA

V.E. Kokorina

Far-Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Summary – The paper summarizes observations of 73 patients who underwent artificial pulmonary ventilation. In most cases (87.6%), doctors confirmed gastroesophagolaryngeal reflux of gastric contents. In case of Mendelson's syndrome (12 patients), erosive and ulcerative affections of larynx were detected within the first day after intubation. On the third day, these types of affection were observed in 80.2% of cases. In case of long-term intubation the reflux of the gastric contents in larynx and trachea caused granulations. Therefore, the reflux of gastric contents into traumatic injury zone of mucous tunic should be deemed as one of the leading risk factors for postreanimation cicatricial stenosis of larynx and trachea.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 40–41.

УДК 547.458.5+582.272:613.26+615.32

*М.Ю. Хотимченко, Т.Г. Разина, Н.В. Шилова,
Е.Н. Амосова, С.Г. Крылова, К.А. Лопатина,
Ю.С. Хотимченко, Е.П. Зуева*

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННОМ ИНДОМЕТАЦИНОМ, У КРЫС

Владивостокский государственный медицинский университет,
НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск),
Институт биологии моря ДВО РАН (г. Владивосток)

Ключевые слова: альгинат кальция, индометацин, экспериментальная язва желудка.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются препаратами выбора, назначаемыми для лечения ревматизма и ряда других заболеваний, благодаря их противовоспалительным и анальгетическим свойствам. Однако при применении НПВС повышается риск осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения и перфорация стенки желудка [8]. Эпидемиологические данные свидетельствуют в пользу того, что длительное применение НПВС повышает частоту желудочных осложнений в 3–10 раз [7]. Эндоскопические исследования выявляют пептические язвы у 20–30% больных, регулярно принимающих эти препараты [3]. Установлено также, что НПВС не только обостряют предсуществующий язвенный процесс, но и способствуют формированию новых дефектов слизистой оболочки желудка [6].

Побочные эффекты НПВС обусловлены их прямым токсическим воздействием на слизистую оболочку и ослаблением роли простагландинзависимой защитной системы. Наличие кислоты в полости желудка способствует более глубокому поражению его стенки желудка [4].

Для ослабления нежелательных эффектов НПВС используют блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, синтетические аналоги простагландина E_2 и антацидные средства [2]. Однако показано, что блокатор H_2 -рецепторов ранитидин и препарат местного действия сукралфат не предотвращают формирования язвы желудка при длительном применении НПВС [14]. Другие блокаторы H_2 -рецепторов и ингибиторы протонной помпы, предупреждающие формирование язвенных дефектов в двенадцатиперстной кишке, малоэффективны в профилактике нестероидных язв желудка [2, 14]. Использование аналогов простагландина E_2 , например мизопростол, ограничено их побочными эффектами, такими как диарея и абдоминальные спазмы [10]. Все это заставляет вести поиск новых средств, предназначенных для профилактики желудочно-кишечных осложнений, вызванных НПВС.

Ряд экспериментальных работ и клинических наблюдений свидетельствует об эффективности некрахмальных полисахаридов в лечении язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 5]. На основании этих данных мы предположили, что эти вещества могут предупреждать образование дефектов слизистой оболочки желудка на фоне лечения НПВС. Цель настоящей работы состояла в оценке профилактического действия альгината кальция при экспериментальном поражении желудка у крыс, вызванном индометацином.

Образцы альгината кальция получали из коммерческого альгината натрия (тип NV, Kelco, США). 200 г альгината натрия суспензировали в 1000 мл 70% этилового спирта и при интенсивном перемешивании добавляли 100 мл 70% этилового спирта, в котором предварительно растворяли 8 г $CaCl_2 \cdot 6H_2O$. Образовавшийся альгинат кальция отделяли с помощью стеклянного фильтра, промывали 50 мл 70% этилового спирта и высушивали при 60°C. Содержание урновых кислот определяли гидроксидифениловым методом и выражали в процентах. Содержание кальция в полисахариде определяли атомно-абсорбционным методом. Характеристическую вязкость исходного альгината натрия определяли в смеси 0,05М хлористого натрия и 0,005М оксалата натрия при 25°C и рН 6 с помощью вискозиметра Уббелода и по уравнению Марка–Хауинка вычисляли молекулярную массу (табл. 1).

Эксперименты выполнены на беспородных крысах обоего пола массой 250–300 г разводки лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Альгинат кальция в виде суспензии вводили профилактическим курсом в дозе 25 мг/кг массы 10 крысам и 50 мг/кг массы 11 крысам внутрижелудочно в течение 8 дней. Контрольным животным (11 крыс) давали равный объем физиологического раствора. Модель повреждения слизистой оболочки желудка воспроизводили на 9-й день путем однократного внутрижелудочного введения всем крысам индометацина в дозе 60 мг/кг в 1 мл физиологического раствора. Через 6 часов эвтаназию животных осуществляли передозировкой эфирного наркоза. Выделенные желудки

Таблица 1
Физико-химические свойства альгината кальция

Параметр	Значение
Содержание урновых кислот	77,3%
Содержание кальция	7,25%
Характеристическая вязкость	1 270 мл/г
Молекулярная масса	403 000 дальтон
Растворимость в воде	Не растворим

Таблица 2

Влияние альгината кальция на образование очагов деструкции слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином

Группа животных	Число очагов деструкции, абс.				Длина всех очагов, мм
	мелкоточечных	крупноточечных	полосовидных	общее	
Контроль	16,0±2,4	11,4±1,7	7,1±1,2	34,5±3,2	59,9±7,0
Альгинат кальция, 25 мг/кг	12,5±2,2	5,2±1,4 ¹	4,6±1,1 ¹	22,3±3,7 ¹	33,8±3,4 ¹
Альгинат кальция, 50 мг/кг	14,5±1,9	8,6±1,4	6,2±1,5	29,2±3,3	43,2±4,2 ¹

¹ Разница с контролем статистически достоверна ($p < 0,05$).

рассекали вдоль большой кривизны и промывали физиологическим раствором. На внутренней поверхности органа обнаруживали очаги деструкции, которые дифференцировали на мелкоточечные (0,5–1 мм диаметром), крупноточечные (1–2 мм в диаметре) и полосовидные (2–10 мм длиной и 0,5–1 мм шириной). О степени повреждения слизистой оболочки судили по числу мелкоточечных, крупноточечных и полосовидных деструкций и длине всех деструкций в пересчете на одно животное.

Все результаты биохимических исследований представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$). Статистическая обработка данных была произведена методом ANOVA и последующего теста Tukey's при помощи программного обеспечения SPSS 11.0 для Windows.

У всех животных, выведенных из опыта, были обнаружены очаги деструкции слизистой оболочки желудка. В группе крыс, получавших альгинат кальция в дозе 25 мг/кг, после введения индометацина количество крупноточечных дефектов было на 54,4%, а полосовидных дефектов – на 35,2% меньше, чем в контрольной группе. Несмотря на то, что число мелкоточечных дефектов достоверно не отличалось от контроля, общее число всех деструкций было достоверно меньшим. Суммарная длина всех деструкций в этой же группе была на 43,6% меньше таковой в контрольной группе. В группе крыс, получавших альгинат кальция в дозе 50 мг/кг, после введения индометацина показатели числа дефектов слизистой достоверно не отличались от контрольных значений, но длина всех деструкций в пересчет на одно животное была достоверно меньше (табл. 2).

Хорошо известно, что образование язв и эрозий в слизистой желудка сопровождается снижением синтеза простагландинов. Индометацин и другие НПВС ингибируют активность циклооксигеназы и снижают уровень тромбоксана A_2 , простагландинов I_2 и E_2 и повышают уровень лейкотриенов в слизистой оболочке, ухудшая тем самым васкуляризацию стенки желудка [9]. Обнаружено также, что индометацин и другие НПВС инициируют апоптоз париетальных клеток, стимулируют секрецию соляной кислоты и высвобождение гистамина [12]. Рекомендованные для уменьшения побочных эффектов НПВС аналоги простагландинов, ингибиторы протонной помпы и антагонисты рецепто-

ров гистамина сами обладают нежелательными эффектами, что является стимулом для поиска новых препаратов, предназначенных для профилактики ulcerогенных эффектов НПВС.

Альгиновая кислота и ее натриевая и кальциевая соли, получаемые главным образом из бурых морских водорослей, являются ионными полисахаридами, используемыми в пищевой промышленности благодаря желирующим, стабилизирующим и загустительным свойствам. В ряде стран зарегистрированы патенты на альгиновую кислоту и ее производные и на применение альгинатов в качестве противоязвенных средств [1]. Альгинаты обладают мощным защитным эффектом в отношении широкого круга повреждающих стенку желудка факторов вследствие восстановления слизистого барьера и снижения секреции соляной кислоты и пепсиногена [13].

В настоящей работе показано, что альгинат кальция обладает способностью предотвращать образование язвенных дефектов в стенке желудка, индуцированных индометацином. Точный механизм этого эффекта пока не ясен. Вместе с тем известно, что перекисадация липидов, вызванная кислородными радикалами, играет важную роль в патогенезе индометацинового повреждения слизистой оболочки [15]. Ранее нами было показано, что альгинат кальция оказывает лечебный и профилактический эффекты на модели тетрахлорметанового поражения печени у крыс и эти эффекты сопровождаются снижением уровня малонового альдегида и диеновых конъюгатов в печени и сыворотке крови [8]. Поэтому можно предположить, что обнаруженный гастропротективный эффект альгината кальция, по крайней мере, частично может быть обусловлен подавлением перекисного окисления липидов.

Однако лекарственных препаратов на основе альгинатов пока нет, но имеются зарегистрированные биологически активные добавки (например, детоксал), содержащие в качестве действующего компонента альгинат кальция. Важным преимуществом некрахмальных полисахаридов является отсутствие у них побочных эффектов, что позволяет рекомендовать препараты на их основе для клинических исследований в качестве средств профилактики язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства.

Литература

1. Хотимченко Ю.С., Ковалев В.В., Савченко О.В., Зиганшина О.А. // Биология моря. — 2001. — Т. 27, № 3. — С. 151–162.
2. Chan F.K., Graham D.Y. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 1051–1061.
3. Del Valle. J., Chey W.D., Scheiman J.M. // *Textbook of Gastroenterology*; 4th ed. / eds. T. Yamada, D.H. Alpers, N. Kaplowitz. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — P. 1321–1376.
4. Elliott S.L., Ferris R.J., Giraud A.S. et al. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 432–434.
5. Ferrucci F., Zucca E., Croci C. et al. // *Vet. Res.* — 2003. — Vol. 152. — P. 679–681.
6. Garcia Rodrigues L.A., Hernandez-Diaz S. // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 159. — P. 23–31.
7. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. // *New Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 727–734.
8. Khotimchenko Y.S., Khotimchenko M.Y. // *Marine Drugs.* — 2004. — Vol. 2. — P. 108–122.
9. Levine L. // *Prostaglandins Leukot // Essent. Fatty Acids.* — 2001. — Vol. 65. — P. 31–35.
10. Lim C.H., Heatley R.V. // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81. — P. 252–254.
11. Reeves J.J., Stables R. // *Br. J. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 86. — P. 677–684.
12. Rifat-uz-Zaman, Akhtar M.S., Khan M.S. // *Intl. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 166–170.
13. Trommer H., Neubert R.H. // *Int J. Pharm.* — 2005. — Vol. 298. — P. 153–163.
14. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 719–726.
15. Yoshikawa T., Naito Y., Nakamura S., Kaneko T. // *Arzneim-Forsch / Drug Res.* — 1993. — Vol. 43. — P. 1327–1330.

Поступила в редакцию 09.07.2006.

PROPHYLACTIC EFFECT OF CALCIUM ALGINATE IN CASE OF INDOMETHACIN-INDUCED INJURIES OF MUCOUS COAT OF RAT'S STOMACH

M.Yu. Khotimchenko, T.G. Razina, N.V. Shilova, E.N. Amosova, S.G. Krylova, K.A. Lopatina, Yu.S. Khotimchenko, E.P. Zueva
Vladivostok State Medical University, SBRAMS (Tomsk Research Center) Research Institute of Pharmacology (Tomsk), FEBRAS Institute of Marine Biology (Vladivostok)

Summary — The authors have used the model of indomethacine-induced injuries of rat's stomach to assess gastroprotective action of calcium alginate, and revealed that preliminary intra-gastric introduction of calcium alginate hampers the formation of destructive injuries of mucous coat of stomach. The authors believe their findings allow to consider calcium alginate as drug intended to prevent ulcer-related injury caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Pacific Medicak Journal, 2007, No. 4, p. 42–44.

УДК 611.136.46/5:615.849.19:546.172.6]-092

А.Е. Коцюба, Е.П. Беспалова, В.М. Черток

ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА РЕАКТИВНОСТЬ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛАЗЕРОМ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: микроциркуляция, биомикроскопия, лазерное излучение, блокада NO-синтазы.

Как известно, низкоинтенсивное лазерное облучение (ЛО) способствует улучшению микроциркуляции в зоне воздействия, что напрямую связано с ускорением кровотока и дилатацией сосудов микроциркуляторного русла [1, 5, 7]. И хотя молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия ЛО обсуждаются в литературе лишь на уровне гипотез, предварительные результаты, полученные в последние годы, свидетельствуют о включении в этот процесс оксида азота [2, 4, 7]. Именно ему отводится функция эффективного звена в реализации положительных реакций, наблюдаемых в клинической практике при лазерном воздействии. Вместе с тем в литературе активно обсуждается вопрос о том, что широкий спектр фотофизических и фотохимических изменений в организме, вызываемый ЛО, не может обеспечиваться продукцией одного вещества, а является результатом действия

или взаимодействия различных «сигнальных» веществ [3, 9, 14]. Целью нашей работы явилось выяснение возможной роли оксида азота в реакции различных сосудов микроциркуляторного русла на ЛО.

Исследование выполнено на 68 белых беспородных крысах массой 250–270 г, которых наркотизировали путем внутримышечного введения раствора нембутала (5 мг на 100 г массы животного). Наркотизированных крыс помещали на термостатированный столик микроскопа и методом биомикроскопии изучали сосуды артериолярного и веноулярного звеньев микроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки в норме (контроль) и при различных воздействиях. У животных 1-й группы микрососуды исследовали при непрерывном облучении гелиево-неоновым лазером (ЛГН-108) с длиной волны 0,63 мкм и выходной мощностью 2 мВт. Кроме того, микрососуды изучали после введения крысам (2-я группа) в бедренную вену блокатора NO-синтазы L-NAME (2 мг/кг), а 3-й группе крыс через 5 мин после использования блокатора вводили еще L-аргинин (100 мг/кг). Животным 4-й группы ЛО проводили после предварительного введения в бедренную вену L-NAME, 5-й — лазерное воздействие осуществляли после предварительного введения L-NAME и L-аргинина. Контролем послужили данные биомикроскопии микроциркуляторного русла крыс до проведения описанных физических и химических воздействий.

В брыжейке тонкой кишки у каждой группы животных поминутно (в течение 10 мин) измеряли

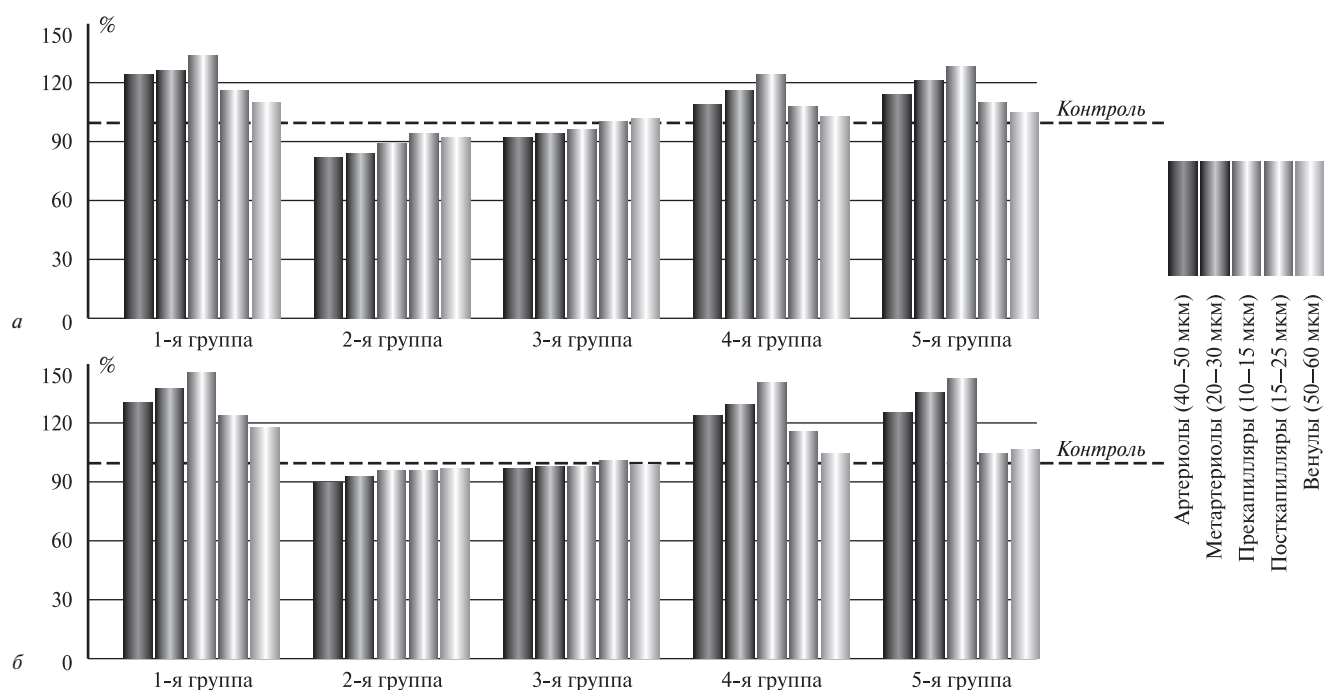


Рис. Изменение диаметра (а) и скорости кровотока (б) в микрососудах брыжейки тонкой кишки крыс при различных воздействиях.

диаметр сосудов и скорость кровотока с помощью автоматизированной системы анализа изображений Allegro-МС. Методика подготовки образцов для исследования и проведения количественной биомикроскопии подробно изложены нами ранее [1, 7].

ЛО вызывало изменения реактивности всех исследованных сосудов микроциркуляторного русла. У крыс 1-й группы уже на первых минутах облучения наблюдается увеличение скорости кровотока в артериолах и венах и диаметра названных сосудов. Величина дилатации артериальных сосудов при ЛО находилась в обратной зависимости от их исходного диаметра (рис.). Наибольшей чувствительностью обладали прекапиллярные артериолы. Среди веноулярного звена микроциркуляторного русла большую реактивность демонстрировали посткапиллярные вены. Но и у этих сосудов отклонения значений исследованных показателей в ответ на действие лазера существенно уступало изменениям скорости кровотока и диаметра, отмеченным в соответствующих по величине артериолах. Впрочем, имеется важная особенность реакции венул на различные воздействия, которую необходимо учитывать при анализе результатов эксперимента: сужение или расширение просвета венул происходит в большей степени за счет изменения геометрии эндотелия, а не внешнего диаметра этих сосудов [1, 7].

У животных 2-й группы при внутривенном введении L-NAME наблюдается общая тенденция к уменьшению скорости кровотока и повышению сопротивления резистивных сосудов (рис.). В этой группе крыс более чувствительными к воздействию ингибитора NO-синтазы оказались артериолы крупного калибра, диаметр которых на высоте действия препарата уменьшается в среднем на 16–18%. В более мелких прека-

пиллярных артериолах снижение величины показателя составляло 11%, а в венах колебалось между 6 и 8%. Последующее введение L-аргинина почти полностью нивелировало изменения показателей, вызванное ингибитором NO-синтазы в веноулярных сосудах и во многом — в артериолярных (3-я группа).

Отмеченные нами гемодинамические эффекты при использовании L-NAME, как и других блокаторов синтеза оксида азота, могут быть связаны с подавлением его базового выделения, т.е. с сокращением выработки оксида азота эндотелием при недостаточной естественной стимуляции потоком крови. Вероятно и то, что сужение просвета сосудов при ингибировании NO-синтазы могло произойти и в результате уменьшения синтеза этого вещества в ответ на постоянно действующее на эндотелий напряжение сдвига [8]. Результаты эксперимента не исключают также возможности включения в этот процесс и другого вещества, вырабатываемого сосудистым эндотелием, к примеру эндотелина, действие которого в обычных условиях уравновешивается вазодилататором оксидом азота [6].

В 4-й группе крыс изучали изменение реактивности сосудов микроциркуляторного русла на ЛО через 5 мин после внутривенного введения L-NAME. Результаты этого опыта также отражены на рис., где сопоставлены гемодинамические показатели артериолярных и веноулярных микрососудов, полученные при воздействии лазера до и после применения ингибитора NO-синтазы. Как видно, использование L-NAME вносит свои коррективы в ответную реакцию микрососудов на действие ЛО. Если судить по значениям диаметра сосудов, то ингибирование NO-синтазы ослабляет действие ЛО в артериолах примерно вдвое, в венах — на 3–8%. Наиболее выраженные отличия

реакции отмечаются в крупных артериолах микроциркуляторного русла брыжейки. При этом наблюдается небольшое (на 5–7%) снижение скорости кровотока по сравнению с величиной соответствующих показателей, полученных при использовании ЛО без ингибитора.

У животных 5-й группы условия эксперимента были изменены: лазерное воздействие осуществлялось через 5 мин после внутривенного введения ингибитора NO-синтазы и L-аргинина (рис.). В этом случае существенных отличий скорости кровотока не отмечено, но диаметр сосудов (особенно артериол) оставался ниже, чем при использовании лазера до введения препаратов, и выше, чем при ЛО после применения только L-NAME, т.е. полного восстановления активности NO-синтазы L-аргинином не происходит.

Таким образом, результаты наших экспериментов показали, что оксид азота может опосредовать реакцию сосудов микроциркуляторного русла на ЛО. Эти данные соответствуют представлению о том, что увеличение скорости кровотока, наблюдаемое при ЛО, стимулирует повышение напряжения сдвига на эндотелий и усиление синтеза оксида азота, который расслабляет гладкие мышцы сосуда [7]. Однако полученные материалы дают серьезные основания полагать, что, наряду с оксидом азота на реактивность сосудов при ЛО могут влиять и другие вещества. При этом действие оксида азота в большей степени затрагивает артериолярное звено микроциркуляторного русла, поскольку отчетливых изменений реактивности веноулярного звена на сочетанные воздействия ингибиторов NO-синтазы и ЛО мы не получили.

Вопрос о том, что представляет собой медиатор, выделяемый эндотелиальными клетками микроциркуляторного русла на ускорение кровотока и напряжение сдвига эндотелия, до сего времени не имеет однозначного ответа. В свое время L. Kue et al. [12, 13] на артериолах и венах миокарда свиньи, а C. Wit et al. [15] на *m. cremaster* хомячков показали, что медиатором реакции микрососудов на повышение напряжения сдвига является оксид азота. Они наблюдали выраженное сужение артериол и повышение системного артериального давления, вызываемые ингибиторами NO-синтазы. Вместе с тем Koller и Kaley [10], изучая реакцию артериол *m. cremaster* крыс на повышение скорости кровотока, продемонстрировали дилататорный ответ на этот стимул, который не подавлялся аналогами L-аргинина, но значительно ослаблялся ингибиторами циклооксигеназы. На этом основании они заключили, что в отличие от магистральных артерий эндотелий артериол выделяет в ответ на увеличение скорости кровотока простаглицин или какой-то иной расслабляющий гладкие мышцы простаноид, а оксид азота не играет сколь угодно существенной роли в реактивности микрососудов. Однако позднее при изучении артериол такого же калибра в *m. gracilis* крыс эти же авторы показали, что в сосудах этой мышцы реакция эндотелия на

ускорение кровотока может быть обеспечена как оксидом азота, так и простаглицлином [11]. Столь очевидное различие результатов исследований является весомым аргументом в пользу возможной органоспецифичности вещества или веществ, выделяемых эндотелием в ответ на различные экспериментальные воздействия, связанные с ускорением кровотока, в том числе и ЛО.

Литература

1. Афанасьев А.А., Коцюба А.Е., Черток В.М. // Тихоокеанский мед. журнал. — 2002. — № 3. — С. 65–68.
2. Бриль Г.Е., Бриль А.Г. // Лазерная медицина. — 1997. — № 1. — С. 39–42.
3. Девятков Н.Д., Зубкова С.М., Лапрун И.Б., Макеева Н.С. // Успехи совр. биол. — 1998. — Т. 103, № 6. — С. 31–43.
4. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. // Успехи совр. биол. — 1999. — Т. 119, № 5. — С. 462–475.
5. Козлов В.И., Соболева Т.М., Азизов Г.А. и др. // Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 1991. — Т. 77. — С. 55–67.
6. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. — М.: Триада, 2005.
7. Черток В.М., Коцюба А.Е., Беспалова Е.В. // Тихоокеанский мед. журнал. — 2007. — № 3. — С. 48–52.
8. Dube S., Canty J.M. // Am. J. Physiol. — 2001. — Vol. 280, No. 6. — P. H2581–2590.
9. Haas A.F., Wong J.W., Iwanashi C.K. et al. // Free Rad. Biol. Med. — 1998. — Vol. 25, No. 9. — P. 998–1005.
10. Koller A., Kaley G. // Circ. Res. — 1993. — Vol. 72. — P. 1276–1284.
11. Koller A., Sun D., Huang A., Kaley G. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 267. — P. H326–332.
12. Kue L., Davis M.J., Cannon M.S., Chilian W.M. // Circ. Res. — 1992. — Vol. 70. — P. 465–476.
13. Kue L., Arko F., Chilian W.M., Davis M.J. // Circ. Res. — 1993. — V. 72. — P. 607–615.
14. Schulze-Osthoff K., Los M., Bauerle P.A. // Biochem. Pharmacol. — 1995. — Vol. 50, No. 6. — P. 735–741.
15. Wit C., Jahrbeck B., Schafer C., Bolz S.S., Pohl U. // Pflug. Arch. — 1997. — Vol. 434, No. 4. — 354–361.

Поступила в редакцию 11.07.2007.

LASER-INDUCED NITRIC OXIDE ACTION ON MICROVASCULATURE VESSELS REACTIVITY

A.E. Kotsuba, E.P. Bepalova, V.M. Chertok
Vladivostok State Medical University

Summary — Using vital microscopy method, the authors examined helium-neon laser (0.63 μm and 2 mW) radiation response of mesostenium arterioles and venules, before and after applying the NOsynthase inhibitor L-NAME, and after its activity being restored with L-arginine. The laser radiation promoted blood flow acceleration in arterioles and venules and increase of their diameter. The value of arterial vessels dilatation inversely depended on their initial diameter. Precapillary arterioles were maximally sensitive to radiation. NO-synthase inhibition reduced the laser effect on arterioles in half; the laser effect on venules decreased 3–8%, only. The introduction of L-arginine promoted partial restoration of vessel reactivity.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 44–46.

УДК 616-002.71:612.112:546.172.6

Н.Г. Плехова, С.В. Охотина, Е.И. Дробот,
Л.М. Сомова

НИТРОКСИДОБРАЗУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ И ЛИСТЕРИОЗНОЙ ИНФЕКЦИЯХ

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН
(г. Владивосток)

Ключевые слова: оксид азота, нейтрофилы, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Listeria monocytogenes*.

Несмотря на довольно длительный период активного внимания к биологической роли оксида азота, значение этой молекулы в бактерицидной активности фагоцитирующих клеток остается не до конца изученной. В отечественных работах сведения о состоянии нитроксидзависимых механизмов микробицидности фагоцитов при инфекционных заболеваниях немногочисленны, а в зарубежных они в основном посвящены значению оксида азота в обеспечении бактерицидности моноцитов/макрофагов [7, 11]. Поскольку фагоциты человека, и особенно нейтрофилы, генерируют небольшое количество оксида азота, роль микробицидного нитроксида у человека остается спорной [3, 9]. Так, существует мнение, что прямая токсичность этой молекулы в нейтрофилах не является существенной, но она способна значительно усиливать реактивность кислородного радикала супероксида за счет формирования пероксинитрита [4].

Образование оксида азота происходит с участием специфической NO-синтазы (NOS), которая участвует в реакции окисления неароматической аминокислоты L-аргинина при помощи тетрагидриобиптерина [5, 11]. В результате этой реакции образуются соединения реактивного оксида азота, способного реагировать с кислородом и образовывать более сильные окислители, например двуокись азота. Так как известно, что образование метаболитов в цикле оксида азота может идти различными путями, то гистохимическое определение активности NOS не всегда отражает истинную его продукцию [1]. Поэтому необходимо сочетанное использование метода определения нитратов/нитритов, метода гистохимического определения активности NOS, а также ее локализации в нейтрофилах с помощью моноклональных антител [2]. Кроме того, на настоящий момент известно различие в активности нитроксидзависимой системы в нейтрофилах человека и животных [10]. В связи с вышесказанным целью настоящей работы явилось исследование активности нитроксидзависимой системы нейтрофилов человека и животных при одинаковых условиях стимуляции, а именно при заражении этих клеток *Yersinia pseudotuberculosis* и *Listeria monocytogenes*.

Первичную культуру нейтрофилов воспалительного экссудата получали путем предварительного (за

9 часов) внутрибрюшинного введения мышам 10% мясопептонового бульона. Для экспериментов готовили концентрацию клеток 2×10^6 на 1 мл среды 199, содержащей эмбриональную сыворотку коровы, глутамин, гентамицин и пенициллин [6]. Качество культуры оценивалось методом прижизненного наблюдения с помощью фазово-контрастной микроскопии. Нейтрофилы невоспалительного экссудата морских свинок и популяцию нейтрофилов людей-доноров получали путем наслоения на растворы фикола и урографина с различной плотностью (1,117 и 1,077).

Метаболиты оксида азота определяли как в интактных, так и в зараженных *Y. pseudotuberculosis* и *L. monocytogenes* нейтрофилах (соотношение – 10 бактерий на 1 фагоцит) после 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и 9 часов инкубации. Для стимуляции монослой нейтрофилов предварительно (16 часов) инкубировали в среде 199, содержащей 500 МЕ человеческого γ -интерферона, после чего вносили бактерии.

Содержание метаболитов оксида азота определяли спектрофотометрически с использованием Griess реактива, который включал равные объемы 0,1% N-(1-naphthyl-ethylenediamine dihydrochloride) и 1% p-aminobenzene-sulfanilamide, на основе 2,5% раствора фосфорной кислоты [12]. Показатели выражали в виде индекса стимуляции, который был равен отношению разности между средними значениями оптической плотности опытного образца с контрольным, умноженному на 100. Индекс стимуляции в контроле составлял 0%.

Активность NOS определяли с помощью гистохимического метода В.Т. Норе и S.R. Vinsent [8]. Клеточный монослой фиксировали в парах формалина в течение 10 мин, отмывали в двух сменах 0,15 M tris-HCl-буфера (pH 8,0) с добавлением сахарозы (15%) по 10 мин, после чего инкубировали 1 час при 37°C в среде, содержащей 0,5 мМ β -nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), 0,5 мМ НСТ и 0,3% тритон X-100 на основе 0,15 M tris-HCl-буфера (pH 8). Контрольные препараты помещали в среду с добавлением ингибитора – 10 мМ N^ω-нитро-L-аргинина. Для оценки внутриклеточного содержания фермента использовался полуколичественный метод Астальги–Верга.

Установлено, что в интактных нейтрофилах доноров уровень метаболитов оксида азота значительно повышался в срок от 5 до 7 часов контакта клеток с пластиком. Индекс стимуляции находился в пределах от $15,09 \pm 0,7$ до $32,7 \pm 0,4\%$, после чего снижался, составляя через 9 часов $11,4 \pm 0,2\%$. При предварительной стимуляции нейтрофилов человека γ -интерфероном отмечались более высокие концентрации метаболитов оксида азота вплоть до конца срока наблюдения – до $76,16 \pm 0,8\%$ (рис. 1, а). В интактных нейтрофилах невоспалительного перитонеального экссудата животных контакт в течение 60 мин с пластиковой пробиркой вызывал резкое повышение уровня метаболитов (до $40,04 \pm 1,56\%$), с последующим

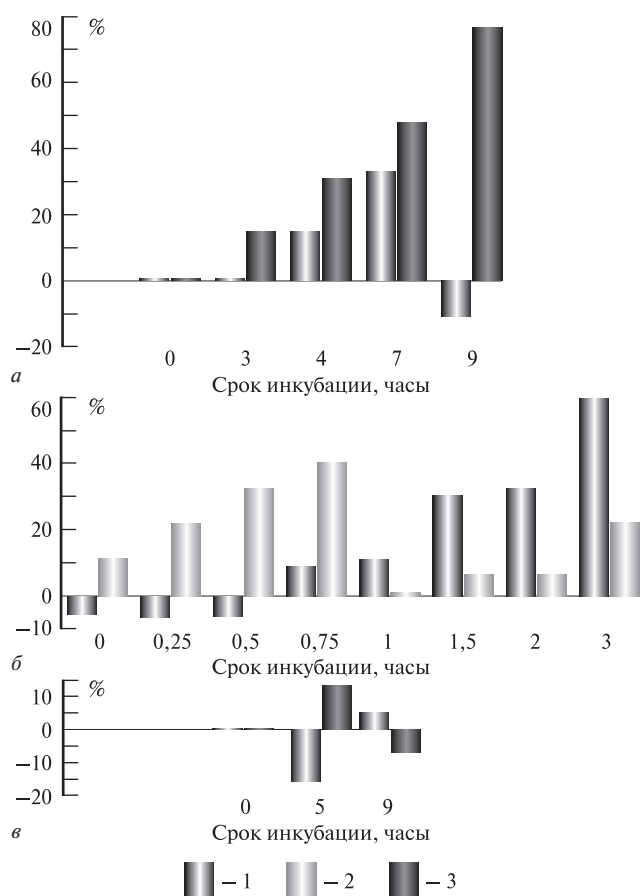


Рис. 1. Содержание метаболитов оксида азота в интактных нейтрофилах доноров (а), невоспалительного (б) и воспалительного (в) экссудата мышей и морских свинок.

1, 2 – нестимулированные; 3 – стимулированные γ -интерфероном нейтрофилы.

снижением до значений контроля (рис. 1, б). Внутриклеточное содержание метаболитов в интактных нейтрофилах первичной культуры мышей снижалось к 5-му часу инкубации до $15,55 \pm 0,65\%$, тогда как, при внесении γ -интерферона повышалось до $13,77 \pm 1,5\%$, уменьшаясь к 9 часам до $6,72 \pm 0,51\%$ (рис. 1, в).

Таким образом, результаты экспериментов на различных моделях указывают на неоднозначную реакцию нитроксидобразующей системы при различном физиологическом состоянии нейтрофилов. Выявлено повышение продукции метаболитов оксида азота клетками человека и морских свинок при адгезии клеток, что подтверждает данные С. D. Wright et al. [14]. Нейтрофилы же воспалительного экссудата животных показывают противоположную реакцию.

После определения нитроксидобразующей активности интактных клеток на различных моделях было исследовано образование метаболитов оксида азота в нейтрофилах при их заражении бактериями *in vitro*. При контакте нейтрофилов человека с *Y. pseudotuberculosis* отмечалось два периода повышения уровня метаболитов оксида азота: первый от 30 до 60 мин – до $31,3 \pm 0,52\%$ и второй от 5 до 7 часов – до $20,2 \pm 0,3\%$ (рис. 2, а). В ответ на заражение *L. monocytogenes* повышение индекса стимуляции

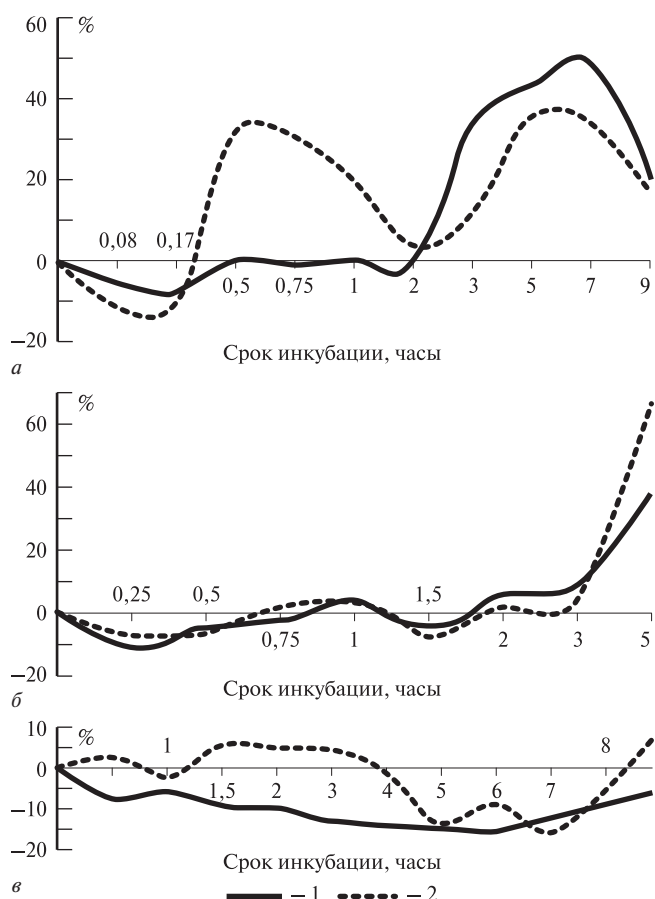


Рис. 2. Количество метаболитов оксида азота в зараженных бактериями нейтрофилах человека (а), невоспалительного (б) и воспалительного (в) экссудата животных.

1 – нейтрофилы, инфицированные *L. monocytogenes*; 2 – нейтрофилы, инфицированные *Y. pseudotuberculosis*.

относительно контроля происходило в период от 3 до 9 часов, и его максимальное значение составило $44,4 \pm 0,52\%$ (7 часов). При предварительной стимуляции нейтрофилов γ -интерфероном максимальное повышение уровня метаболитов оксида азота в человеческих фагоцитах, зараженных *Y. pseudotuberculosis*, отмечалось через 6 часов ($144,18 \pm 5,48\%$), а в ответ на заражение *L. monocytogenes* – через 7 часов контакта ($88,9 \pm 0,2\%$). В дальнейшие сроки индекс стимуляции снижался и к 9 часам составил $104,01 \pm 0,25$ и $71,24 \pm 1,24\%$ соответственно.

При внесении указанных видов бактерий в культуру нейтрофилов невоспалительного экссудата морских свинок в первые 2 часа отмечалось уменьшение концентрации метаболитов оксида азота по сравнению с контролем (рис. 2, б). Последующее повышение показателей, по нашему мнению, связано с размножением бактерий, что и было подтверждено при исследовании уровня метаболитов в соответствующих бактериальных суспензиях в эти сроки (данные не представлены).

В нейтрофилах воспалительного экссудата животных значительное повышение внутриклеточного содержания метаболитов оксида азота отмечалось в период от 25 до 60 мин контакта с *Y. pseudotuberculosis*

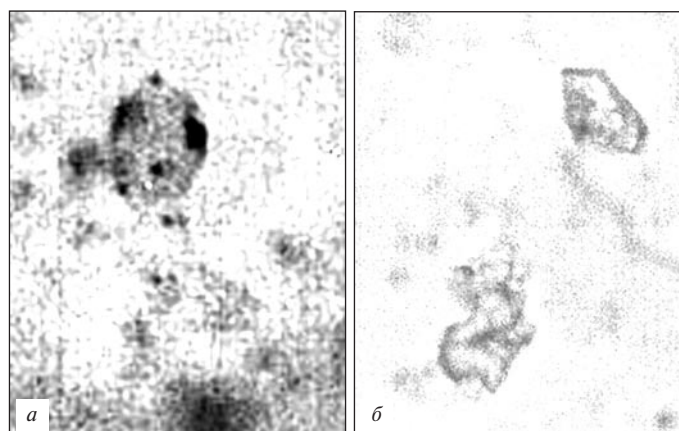


Рис. 3. Активность NO-синтазы.

а – наличие активности в нейтрофилах, зараженных *Y. pseudotuberculosis*, 60 мин контакта; *б* – отсутствие реакции после инкубации с ингибитором. Метод Норе и Vinsent, $\times 1200$.

(рис. 2, в). Максимальное значение индекса стимуляции составило $27,26 \pm 0,064\%$ (45 мин). В дальнейшем концентрация метаболитов снижалась. При контакте с *L. monocytogenes* повышение их уровня было менее значительным. При стимуляции нейтрофилов γ -интерфероном выявлено снижение уровня метаболитов оксида азота относительно контроля как при заражении *Y. pseudotuberculosis*, так и *L. monocytogenes*. Необходимо отметить, что полученные данные свидетельствовали о более выраженной реакции нитроксидазависимого бактерицидного комплекса нейтрофилов в ответ на заражение *Y. pseudotuberculosis*.

Гистохимическое исследование активности NOS в нейтрофилах, зараженных бактериями, показало, что динамика ее внутриклеточного содержания была подобна динамике продукции клетками метаболитов оксида азота (рис. 3). Максимальное количество NOS-положительных клеток составило $49,0 \pm 6$ и $66,0 \pm 5\%$ через 25 мин и 6 часов контакта нейтрофилов с *Y. pseudotuberculosis* и *L. monocytogenes* соответственно.

Таким образом, полученные результаты показывают, что нитроксидазавывающая активность нейтрофильных лейкоцитов зависит от их физиологического состояния. Если в ответ на адгезию к пластику в клетках доноров отмечалось повышение продукции оксида азота только через 4 часа контакта, то в нейтрофилах перитонеального экссудата животных – уже через 15–30 мин. Подобные данные были получены С.Д. Wright et al. при исследовании способности адгезированных нейтрофилов человека к синтезу нитритов [14]. Необходимо отметить, что в клетках воспалительного экссудата мышей, напротив, выявлялось снижение внутриклеточного содержания нитритов. По нашему мнению, это связано с предварительной стимуляцией нитроксидазавывающей активности нейтрофилов в процессе их миграции к месту воспаления.

Исследование внутриклеточного содержания NOS показало аналогичную зависимость активности фермента от физиологического состояния ней-

трофилов. Необходимо отметить, что некоторыми исследователями указывалось на отсутствие синтеза индуцибельной NOS и продукции нитритов в интактных нейтрофилах крови человека и крысы [13]. При этом отмечалось, что только в нейтрофилах воспалительного экссудата крыс продуцировались нитриты. На этом основании авторами был сделан вывод о различных путях активации гена экспрессии индуцибельной NOS в нейтрофилах человека и крыс. Тем не менее так как с помощью гистохимического метода на собственном материале была выявлена значительная активность NOS как в нейтрофилах человека, так и в нейтрофилах мышей, зараженных *Y. pseudotuberculosis* и *L. monocytogenes*, мы считаем возможным связать это с активацией нитроксидазавывающей способности нейтрофилов при контакте с бактериями. На повышение активности NOS в экстравазальных нейтрофилах человека при бактериальных инфекциях указывали и другие авторы [13].

Продукция оксида азота в нейтрофилах выявлялась также при предварительной инкубации клеток с провоспалительным цитокином – γ -интерфероном, причем в нейтрофилах человека она была более выраженной. Повышение внутриклеточного содержания NOS можно объяснить тем, что в нейтрофилах присутствуют как конститутивная, так и индуцибельная ее формы, которые суммарно могут проявлять свою активность в интактных и стимулированных клетках [13].

Литература

1. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. – М.: Наука, 1997.
2. Albina J.E. // *J. Leukocyt. Biol.* – 1995. – Vol. 58. – P. 643–649.
3. Andonegui G., Trevani A.S., Gamberale R. et al. // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 2922–2930.
4. Beckmann J.S., Koppenol W.H. // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. C. 1424–C1437.

5. Bryant J.L., Mehta P., Vonderporten A., Mehta J.L. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1992. — Vol. 189. — P. 558–563.
6. Evans T.J., BATTERY L.D.K., Carpenter A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93, No. 18. — P. 9553–9558.
7. Fang F.C. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, No. 12. — P. 2818–2825.
8. Hope B.T., Vinsent S.R. // *J. Histochem. Cytochem.* — 1989. — Vol. 37. — P. 653–661.
9. Klebanoff S.J., Nathan C.F. // *J. Leukoc. Biol.* — 1993. — Vol. 197, No. 1. — P. 192–196.
10. Miles A.M., Owens M.W., Milligan S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, No. 2. — P. 631–636.
11. Nathan C., Shiloh M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97, No. 16. — P. 8841–8848.
12. Schulz K., Kerber S., Kelm M. // *J. Nitric Oxide.* — 1999. — Vol. 3, No. 3. — P. 225–234.
13. Wheeler M.A., Smith S.D., Garcia-Cardena G. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99. — P. 110–116.
14. Wright C.D., Mulsch A., Busse R., Osswald H. // *Bio-*

chem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol. 160, No. 2. — P. 813–819.

Поступила в редакцию 19.06.2006.

NITRIC OXIDE-GENERATING ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN CASE OF PSEUDOTUBERCULOUS AND LISTERIOUS INFECTIONS

N.G. Plekhova, S.V. Okhotina, E.I. Drobot, L.M. Somova SBRAMS Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Vladivostok)

Summary — The authors studied nitric oxide-generating activity of neutrophils of various biological models infected in vitro with *Y. pseudotuberculosis* and *L. monocytogenes*, and revealed differences in nitric oxide production, depending on physiological state of neutrophils and type of bacteria. In case of cell adhesion, the authors observed increasing intracellular content of nitric oxide metabolites in human neutrophils and noninflammatory animals' exudates (guinea pigs and mice). The neutrophils found in inflammatory exudates responded contrariwise. In response to infection with *Y. pseudotuberculosis*, the nitric oxide-dependent bactericidal set of cells exhibited a high-grade sensitivity, as compared to that with *L. monocytogenes*.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 47–50.

УДК 616-002.72-031.81-091

Ю.В. Каминский, В.С. Тимошенко, О.Г. Полушин, В.И. Колесников

ИНВАЗИВНЫЕ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ МИКОЗЫ

ПО МАТЕРИАЛАМ ПРИМОРСКОГО ИНСТИТУТА РЕГИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Приморский институт региональной патологии
(г. Владивосток)

Ключевые слова: микозы, патоморфология.

Существует более 100 000 видов грибов, объединенных в 20 классов. У человека выделяют дерматомикозы и висцеральные микозы. Висцеральные микозы делят на 4 группы: заболевания, вызываемые лучистыми, дрожжеподобными, плесневыми и прочими грибами. В практической работе целесообразно разделять экзогенные микозы (северо- и южно-американские бластомикозы, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, риноспороидоз, нокардиоз), когда обнаружение грибка в тканях позволяет с определенностью говорить о наличии болезни, и группу грибковых инфекций, представители которых могут быть сапрофитами и лишь при определенных условиях становятся патогенными для человека. К последним относят кандидоз, европейский бластомикоз (криптококкоз), плесневые микозы (аспергиллез, мукомикоз, пенициллез), актиномикоз. Говорить о болезни, обусловленной этими грибами, можно только тогда, когда в ткани обнаруживаются вегетирующие формы гриба (почкование, мицелий) и отмечается хотя бы слабовыраженная воспалитель-

ная реакция или фагоцитоз элементов гриба [12]. На современном этапе отмечается увеличение заболеваемости инвазивными и генерализованными формами микозов [3, 7, 9, 11, 13].

Нами проанализированы протоколы вскрытий, проведенных в Приморском институте региональной патологии за 1991–2007 гг. Участие грибковой микрофлоры в этиологической панораме инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных является аксиомой. В большинстве подобных аутопсий (120 наблюдений) мы нашли разнообразные активные формы сапрофитных грибов и их комбинаций. Выявление же активных микозных поражений при аутопсиях из соматических стационаров до последнего времени было редкостью. При анализе 6000 протоколов вскрытий трупов больных, умерших в стационарах общего профиля, доля диагностики инвазивных или генерализованных микозов за 1991–1995 гг. составила 3%. В 1996–2000 гг. этот показатель увеличился до 7%, а в 2001–2006 гг. — до 17%. За неполный же 2007 г. на 200 вскрытий пришлось 5 микозов. Такая же тенденция отмечена и при анализе биопсийного материала: аспиратов из носа и его пазух, соскобах и операционных фрагментах гинекологического материала, щипковых биопсиях из бронхов, пищевода и желудка.

В литературе увеличение заболеваемости микозами во многих странах объясняют иммунодепрессивной терапией, применением антибиотиков, гормональных препаратов, дисбактериозами и др. [1, 2, 7, 13, 14]. В наших наблюдениях, кроме упомянутых причин, отмечалась связь с наркоманией, алкоголизмом, кахексией, плохим питанием и даже бытовыми условиями. Особую группу составляют больные, получившие ятрогенное обсеменение грибами при искусственной вентиляции легких или установке катетеров

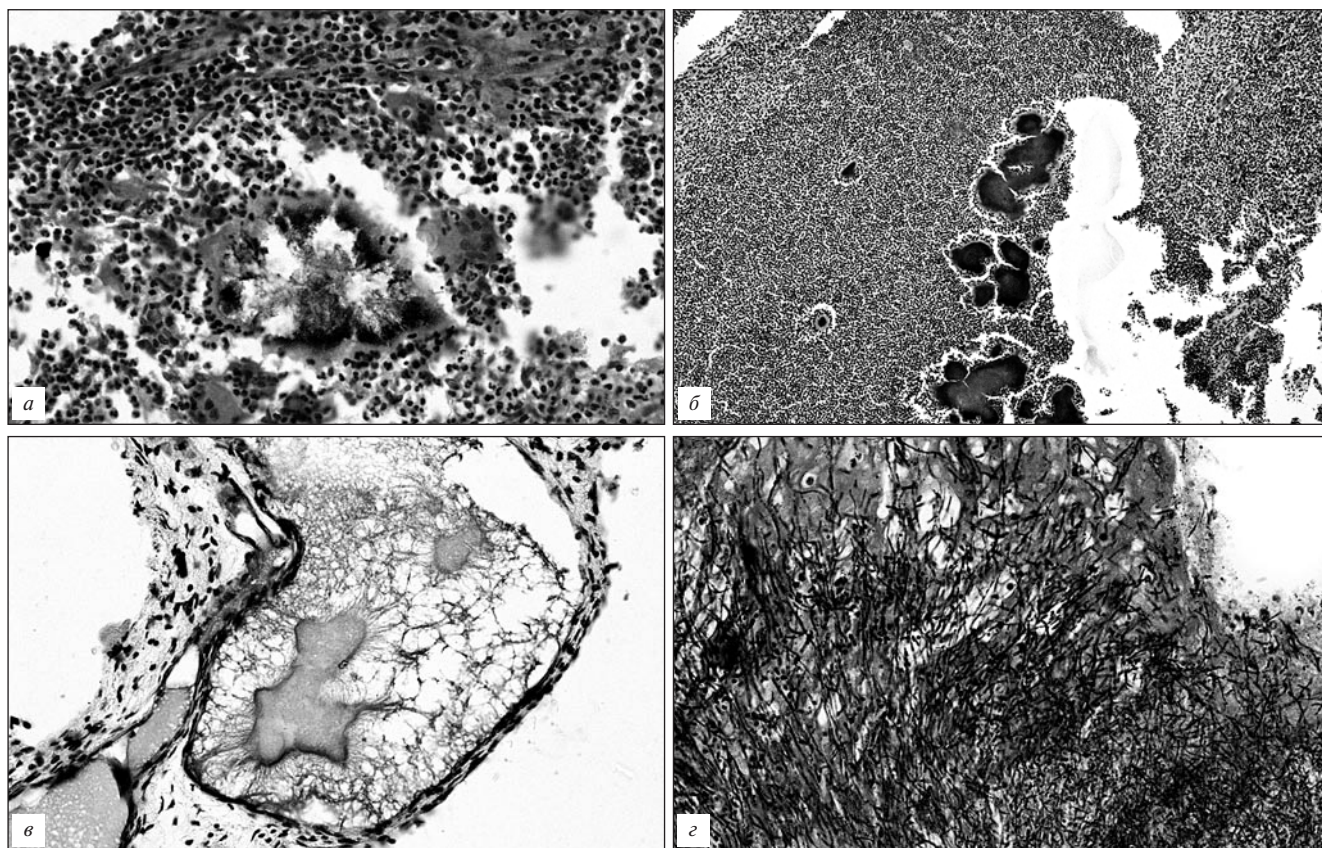


Рис. 1. Инвазивные и генерализованные микозы: актиномикоз и кандидоз.

а – друзы актиномицета в дерме с перифолликулярным продуктивным воспалением, $\times 100$; *б* – гнойное воспаление вокруг друз актиномицета в яичнике, $\times 40$; *в* – лучистые грибы в кистозно измененных железах эндометрия, $\times 100$; *г* – инвазивный кандидоз клапана сердца. *а, б* – окраска гематоксилином и эозином, *в* – окраска по Граму–Вейгерту; *г* – окраска азуром II и эозином.

вследствие нарушений правил асептики [5, 10]. Не углубляясь в детали патогенеза и особенности иммунного ответа при микозах, которые достаточно полно изложены в литературе, в настоящем сообщении мы хотим представить иллюстрации и характеристику вегетирующих и инвазивных микозов, зарегистрированных в биопсийном и аутопсийном материале Приморского института региональной патологии.

Актиномикоз характеризуется хроническим течением с образованием гнойников и гранул [4, 12]. Возбудитель, относящийся к лучистым грибам, находят в кариозных зубах, криптах миндалин. Распространение его может происходить через желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и кровь. Встречаются локальные и генерализованные формы. В области инвазии гриба последовательно возникают гиперемия, стаз, некроз, формирование гнойников. При хронизации процесса вокруг друзы гриба происходит пролиферация соединительно-тканых элементов, макрофагов, плазматических клеток и формируется гранулема. Часто очаги бывают множественные. Макроскопически они имеют плотную консистенцию, на разрезе желто-зеленоватую окраску с беловатыми крупинками друз в центре, что придает ткани «сотовидный характер». Наиболее тяжелым осложнением хронического актиномикоза является амилоидоз. Среди наших наблюдений диагноз актиномикоза с поражением кожи и

яичников установлен в двух случаях на операционном материале (рис. 1, а, б). Морфологическая картина здесь соответствовала классическим характеристикам. Кроме того, в одном аутопсийном наблюдении друзы актиномицетов обнаружены в печени и селезенке. Нередко в биопсийном материале, особенно в соскобах из полости матки и цервикального канала у пожилых женщин выявлялись лучистые грибы, излюбленная локализация – слизь кист эндометрия (рис. 1, в). У «асоциальных» женщин находили обильные колонизирующие скопления мицелия.

Кандидоз – наиболее частый висцеральный микоз, который развивается при бесконтрольном применении антибиотиков и гормонов, иммунодефиците [1, 6, 9–11, 14]. Частота кандидомикоза обусловлена прежде всего чрезвычайной распространенностью гриба в природе. В настоящее время частота кандидоносительства у здоровых людей достигает 70% [6]. Влияние кандид на организм не ограничивается местным действием. Этот дрожжеподобный гриб обладает способностью высокой адгезии к поверхности эпителия с последующей колонизацией. Для него характерен незавершенный фагоцитоз и переключение иммунитета на антителообразующий – IgE-зависимый тип. Различают первичный и вторичный, локальный и генерализованный кандидоз. При локальном кандидозе наиболее часто поражаются слизистые оболочки кожного

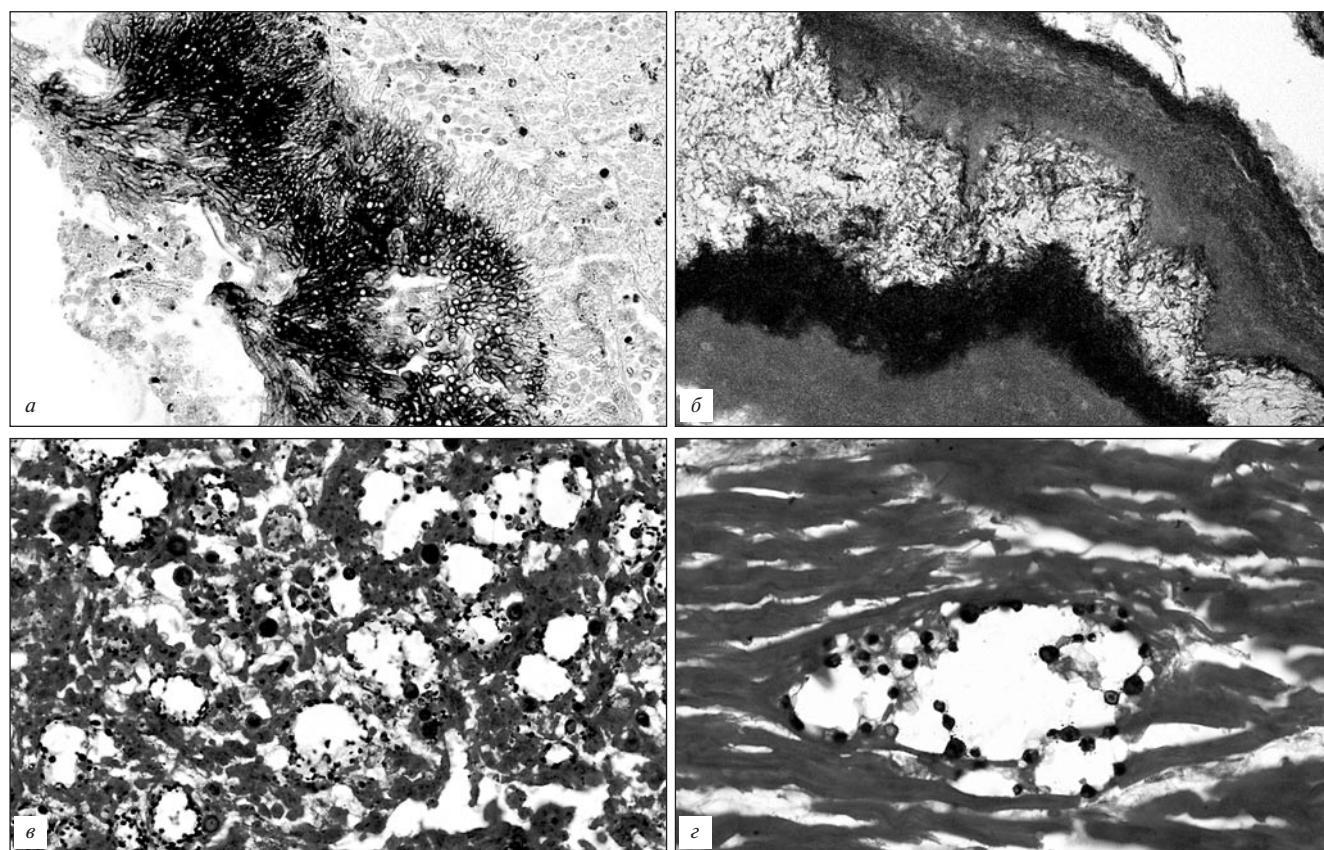


Рис. 2. Инвазивные и генерализованные микозы: аспергиллез, мукормикоз и криптококкоз.

а – аспергиллез легкого, $\times 200$; *б* – мукормикоз гайморовой пазухи с инвазией в кость, $\times 200$; *в* – комбинация криптококков и септированных грибов в легком при пневмонии у ВИЧ-инфицированного, $\times 100$; *г* – криптококкоз миокарда, $\times 200$. *а* – серебрение по Гомори, *б* – окраска по Граму–Вейгерту; *в*, *г* – окраска по Мак-Коллему.

типа. Микроскопически нити псевдомицелия располагаются поверхностно или прорастают в ткани и сосуды. Вокруг гриба появляются фокусы некроза со слабо выраженной нейтрофильной реакцией. При хронизации процесса возникает продуктивное воспаление. Для генерализованного кандидоза характерно вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта, легких, мочевых путей. На собственном материале выявлена различная органопатология этой этиологии: кандидоз желудочно-кишечного тракта при самолечении антибиотиками, пневмонии, эндокардиты и генерализованные микозы у наркоманов и онкологических больных (рис. 1, г), кандидозные эндометриты, ятрогенный кандидоз в области установки мочевого катетера и операционного выпускного дренажа. Во всех случаях в окружающих тканях воспалительная реакция была минимальна или развивались «холодные абсцессы». В тяжелых случаях псевдомицелий гриба прорастал в сосуды, что способствовало его гематогенному распространению и расстройствам местного кровообращения. В биопсийном материале очень часто встречался местный кандидоз в очагах некроза, распада опухолей, язвах.

Плесневые грибы растут преимущественно в условиях доступа кислорода. Поэтому их излюбленная локализация – слизистые оболочки полости носа, воздухоносных пазух и путей, наружного слухового

прохода. У ослабленных больных возникают поражения внутренних органов и генерализованные формы [8, 12]. Разрушая ткани, гифомицеты вызывают в них реактивный воспалительный процесс. Для аспергиллеза и мукормикоза характерен некроз окружающих тканей с выраженным распадом лейкоцитов. При затяжном течении наблюдается формирование грануляционной ткани с наличием гигантских клеток и микролитов. Прорастая стенки сосудов, мицелий грибов способствует тромбозам и инфарктам. Заражение аспергиллезом происходит при вдыхании спор гриба, проникновении через слизистые оболочки, реже – через раневую поверхность [3]. Чаще всего встречается аэрогенное заражение, поэтому наиболее распространен легочный аспергиллез. Различают 4 типа его течения: негнильный с продуктивным воспалением вокруг гриба, гнойный с очагами некроза и нагноения, аспергиллез-мицетома с ростом по стенке бронха и образованием полости и туберкулоидный с появлением узелков, сходных с туберкулезными. При паразитировании аспергиллы обнаруживаются в виде равномерно септированных гифов толщиной 1,5–5 мкм с характерным остроугольным дихотомическим делением. В отличие от аспергилл, мицелий семейства мукор значительно толще и не имеет выраженного деления на сегменты. На нашем материале встречались локальные и генерализованные формы

плесневых микозов. Тяжелые аспергиллезные пневмонии с прорастанием мицелия в сосуды установлены нами в 5 аутопсийных наблюдениях (рис. 2, а), а генерализованный аспергиллез — у 2 умерших. В последнее время чаще стали встречаться плесневые микозы в биопсийном материале слизистой оболочки и пазух носа. Так, при диагнозе хронического гайморита в биоптатах нами выявлены аспергиллез и мукоормикоз с инвазией в костную ткань (рис. 2, б).

Менее часто у ослабленных больных встречаются **криптококкоз и пневмоцистоз**. Первичные поражения при криптококкозе наблюдаются в легких и коже. Становясь патогенным, возбудитель проявляет нейротропные свойства, преимущественно поражая оболочки и вещество мозга. Метастатические очаги обнаруживаются также во внутренних органах, лимфатических узлах, костях [7, 12, 13]. Криптококки имеют вид круглых клеток диаметром 5–20 мкм, окружены желатинозной капсулой, которая сдерживает миграцию лейкоцитов. Поэтому воспалительная реакция при криптококкозе отсутствует или очень слаба. Возбудитель пневмоцистоза — одноклеточный микроорганизм, который может существовать в стадии цист размерами 4–12 мкм или в стадии трофозоитов. Он занимает промежуточное место между паразитами и грибами, в последнее время его классифицируют как особый вид грибов. Контингентом больных пневмоцистозом являются ВИЧ-инфицированные, а также лица, страдающие гемобластозами или длительно получающие иммунодепрессивную терапию. Пневмоцисты способны к длительной персистенции в легочной ткани в неактивной форме. При их активации возникает макрофагальный ответ с последующим выделением эластазы, разрушающей легочный каркас и сурфактант. Размножение пневмоцист, альвеолярный отек и десквамация альвеолярного эпителия приводит к заполнению альвеолярных ходов характерной пенесто-ячеистой жидкостью. Осложнения пневмоцистоза связаны с возможностью диссеминации и поражения других органов. В наших наблюдениях у погибших от СПИДа выявлялись комбинированные микозы в виде генерализованного криптококкоза в сочетании с септированными грибами, пневмоцистной пневмонией и поражением внутренних органов (рис. 2, в, г).

Таким образом, на современном этапе отмечается увеличение частоты и агрессивности сапрофитных микозов, что требует не только усиления контроля за фоновыми состояниями, но и предупредительной противогрибковой терапии.

Литература

1. Ариевич А.М., Степанищева З.Г. *Кандидомикозы как осложнения антибиотикотерапии*. — М.: Медицина, 1965.
2. Богомолов Д.В., Бурова С.А., Пешкова И.А. и др. *Комбинированный микоз как осложнение аллотрансплантации почки и иммуносупрессивной терапии* // *Арх. патол.* — 2006. — № 4. — С. 34–35.

3. Дерижанова И.С. *Аспергиллез (мицетомы) ягодичной области* // *Арх. патол.* — 2001. — № 1. — С. 40–42.
4. Должанский О.В., Богомолов Д.В., Шорников А.Б. *Актиномикоз молочной железы, симулировавший при секторальной резекции дольковый рак* // *Арх. патол.* — 2004. — № 2. — С. 45–47.
5. Каминский Ю.В., Тимошенко В.С. *Ятрогении: классификация, категории, рубрификация* // *Тихоокеанский мед. журнал.* — 2007. — № 1. — С. 12–14.
6. Липова В.А., Ермолова Т.П., Котов В.А. *Сравнительная оценка клинического, цитологического и культурального методов диагностики кандидозного вульвовагинита* // *Арх. патол.* — 2001. — № 3. — С. 48–50.
7. Майская М.Ю., Насыров Р.А., Семенхин Д.В., Мохова Г.В. *Сочетание криптококкоза и глиобластомы головного мозга* // *Труды II съезда Российского общества патологоанатомов.* — М., 2006. — Т. I. — С. 261–263.
8. Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. *Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца* // *Арх. патол.* — 2007. — № 1. — С. 24–31.
9. Панкратова Е.С., Мнихович М.В., Репина Э.А. *Грибковая инфекция у детей. Клинико-морфологическая характеристика. Вопросы морфологической диагностики* // *Тр. II съезда Российского об-ва патологоанатомов.* — М., 2006. — Т. I. — С. 308–310.
10. Пестова Л.А. *Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз у больных в отделениях интенсивной терапии: автореферат дис. канд. мед. наук.* — СПб., 2004.
11. Хмельницкий О.К. *О кандидозе слизистых оболочек* // *Арх. пат.* — 2000. — № 6. — С. 3–10.
12. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. *Патоморфология микозов человека.* — СПб., СОГИС, 2005.
13. Kokturk N., Ekim N., Kervan F., Arman D. et al. *Disseminated cryptococcosis a human immunodeficiency virus — negative patient: a cases report* // *Mycoses.* — 2005. — Vol. 48, No. 4. — P. 270.
14. Schelenz S., Gransden W.R. *Candidaemia in a London teaching hospital: Analysis of 128 cases over a 7-year period* // *Mycoses.* — 2003. — Vol. 46, No. 9–10. — P. 390–396.

Поступила в редакцию 04.07.2007.

INVASIVE AND GENERALIZED MYCOSES

Yu. V. Kaminsky, V. S. Timoshenko, O. G. Polushin, V. I. Kolesnikov
Vladivostok State Medical University, Primorsky Institute of Regional Pathology (Vladivostok)

Summary — When analyzing 6,000 autopsy reports of patients died in general hospitals, the authors found out that during the period from 1991 till 1995 the proportion of diagnosed invasive or generalized mycoses reached 3%. Over 1996–2000 and 2001–2006 this value increased to 7% and 17%, respectively. During the past months of the year 2007, 5 cases of mycoses have accounted for 200 autopsy cases. The authors described modern morphology of actinomycosis, candidosis, mycelial fungi and other types of mycoses, and made a conclusion that the frequency and aggressiveness of saprophytic mycoses had been increasing and required both greater clinical control over background situations and preventive antifungal therapy.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 50–53.

УДК 616.216-002-02:616.98:579.822.1]-097

О.В. Парилова, Т.А. Капустина, О.А. Коленчукова,
Д.Н. Лисица, Т.И. Кин

ХРОНИЧЕСКИЕ ГАЙМОРИТЫ ХЛАМИДИЙНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ, КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН
(г. Красноярск)

Ключевые слова: хламидийная инфекция, хронический гайморит, иммунитет.

Хламидийная инфекция в последнее время привлекает особое внимание ученых и врачей. Это связано с тем, что ежегодно в мире регистрируется около 90 млн новых случаев хламидиоза [5, 11]. Определенные виды хламидий являются абсолютными патогенами для человека, вызывающими заболевания не только урогенитального тракта, но и других органов и систем: менингит, энцефалит, эндокардит, трахома, болезнь Рейтера, бронхиальная астма, пневмонии и др. [7, 9, 13].

Хламидия — уникальный паразит, живущий в различных клетках человека, животных и птиц. Долгое время считалось, что это вирусоподобные организмы, поскольку они растут на клеточной культуре, являются энергетическими и метаболическими паразитами и ведут внутриклеточное существование. Но фенотипические, морфологические, цитологические, биохимические и генетические исследования позволили установить принадлежность хламидий к грамотрицательным бактериям [5, 7, 9, 13].

Согласно новой таксономии микроорганизмов 1999 г., опасные для человека хламидии относятся к порядку Chlamydiales, семейству Chlamydiaceae, которое включает два рода: *Chlamydia* и *Chlamydophila*. Патогенными для человека являются 3 вида хламидий: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*. *Ch. pneumoniae* и *Ch. psittaci* являются возбудителями заболеваний у человека, животных и птиц, заражение происходит воздушно-капельным путем. Заболеваемость пневмохламидиозом может носить как спорадический, так и эпидемический характер, охватывая до 10% численности организованных коллективов. *Ch. trachomatis* является исключительно паразитом человека, для которого свойствен контактный механизм передачи [9].

Для оториноларингологов интерес представляют *Ch. trachomatis* и *Ch. pneumoniae*. Поражение верхних дыхательных путей при инфицировании *Ch. psittaci* наблюдается чрезвычайно редко, интенсивное первичное размножение возбудителя происходит в альвеолярном эпителии [9].

Уникальный двухфазный цикл развития хламидий включает чередование двух отличающихся по

морфологическим и биологическим свойствам форм: элементарных и ретикулярных тел. Элементарные тельца представляют собой мелкие внеклеточные микроорганизмы, почти нечувствительные к антибиотикам и метаболически малоактивные. С функциональной точки зрения они напоминают бактериальные эндоспores, предназначенные для внедрения в новые клетки-мишени, и поэтому являются инфекционной формой хламидий. Ретикулярные тельца — более крупные, метаболически активные внутриклеточные образования, чувствительные к антибиотикам, интерферону и являющиеся репродуктивной формой хламидий. Нормальный жизненный цикл паразита составляет 48–72 часа.

Литературные сведения относительно распространенности хламидийной инфекции у лиц с острыми и хроническими заболеваниями глотки и носа крайне противоречивы. Так, частота выявления респираторной хламидийной инфекции, по различным данным, составляет от 3 до 53% [1–3, 8–10]. Столь большой разброс обусловлен различной структурой исследований и величиной выборок, особенностями контингента обследованных, используемыми методами идентификации инфекции, качеством лабораторной диагностики.

В последние десятилетия наблюдается рост частоты регистрации инфицированности человека хламидиями [5]. Это связано не только с совершенствованием методов диагностики, но и с изменением инфекционной структуры воспалительных заболеваний. К этому приводят частое и бесконтрольное употребление антимикробных и гормональных средств, ухудшение экологической обстановки, увеличение количества стрессовых ситуаций, ведущих к различным нарушениям иммунитета, а также к ослаблению одного из важнейших механизмов защиты слизистых оболочек — колонизационной резистентности.

В настоящее время активно изучается противохламидийный иммунный ответ, но в основном исследуются нарушения иммунитета при урогенитальном хламидиозе [4, 6, 11]. В эксперименте на мышах была доказана ключевая роль Т-лимфоцитов в иммунных реакциях против *Ch. trachomatis*, а также роль макрофагов как эффекторных клеток [14]. Большинство ученых акцентируют внимание на изменениях клеточного иммунитета при хламидийном инфицировании, при этом одними авторами выявляется повышенное содержание количества Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, другие, наоборот, отмечают снижение числа этих клеток [4, 14]. При хронических воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, сопряженных с хламидийной инфекцией, нарушения иммунного гомеостаза изучены недостаточно.

Обследовано 96 больных в возрасте от 15 до 65 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу обострения хронического гайморита. У всех обследуемых проводились сбор жалоб, анамнеза заболевания

и жизни, осмотр ЛОР-органов, а также лабораторные исследования, направленные на постановку диагноза и выявление хламидийного агента. В качестве контроля использовались лабораторные показатели взрослых лиц (30 человек), у которых на момент осмотра не имелось никакой острой и хронической ЛОР-патологии, а также декомпенсированных и инфекционных заболеваний других органов и систем организма.

Идентифицировались два вида хламидий — *Ch. trachomatis* и *Ch. pneumoniae*. Клиническим материалом служили мазки-соскобы со слизистой оболочки среднего носового хода или мазки-отпечатки с любых биоптатов, взятых из гайморовых пазух во время операции. Для подтверждения наличия хламидийных структур использовано два метода: полимеразно-цепная реакция с применением тест-систем «ВектоХлами-ДНК-амли» («Вектор-Бест», Новосибирск) и прямой иммунофлюоресцентный анализ с мечеными флюоресцеином поликлональными хламидийными антителами против основного белка наружной мембраны (тест-система «Хламислайд», «Лабдиагностика»).

Наличие противохламидийных иммуноглобулинов А, М и G к *Ch. trachomatis* и *Ch. pneumoniae* в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы «ХламиБест» («Вектор-Бест», Новосибирск). Части больных проводилось исследование клеточного иммунитета методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к экспрессированным поверхностным клеточным антигенам лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD72⁺ («Сорбент»). Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini et al. (1965). Уровень общего иммуноглобулина Е оценивали с помощью моноклональных антител.

Для сравнения групп использовался непараметрический критерий множественного сравнения Краскелла—Уоллиса, при выявлении отличий проводилось парное сравнение групп по тесту Манна—Уитни. Оценка значимости различий относительных величин частоты в независимых группах выполнялась на основе критерия Фишера. Анализируемые количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала, качественные признаки — в виде относительной частоты и 95% доверительного интервала (ДИ).

Прямыми методами хламидийная инфекция была выявлена у 28 больных из 96, что составило 27% (95% ДИ — 19–37%). В 21 случае определялась *Ch. pneumoniae*. *Ch. trachomatis* верифицирована только у 5 лиц. Кроме этого у 2 человек одновременно выделены оба вида хламидий.

Наши исследования показали, что антигенная стимуляция гуморального иммунитета при локаль-

ном хламидийном поражении слизистой оболочки носа и его придаточных пазух незначительна. Так, специфические противохламидийные иммуноглобулины класса G в диагностическом титре были обнаружены только у 6 пациентов с подтвержденной хламидийной инфекцией, обследованных иммуноферментным методом, что составило 20% (95% ДИ — 6–37%). В 1 случае были выявлены противохламидийные антитела одновременно к *Ch. pneumoniae* и *Ch. trachomatis*.

Недостаточная чувствительность непрямых методов выявления хламидиоза носа не является основанием для отказа от их проведения, так как определение антител в диагностических титрах и их динамика в некоторых случаях позволяют судить об особенностях течения инфекционного процесса (ремиссии, обострении, реинфекции, персистенции, реактивации), эффективности этиотропной терапии, возможных осложнениях.

В настоящее время некоторые ученые отрицают возможность инфицирования слизистой оболочки верхних дыхательных путей *Ch. trachomatis*. Но, согласно собственным данным, у части больных верифицируется *Ch. trachomatis*, причем одновременно двумя прямыми методами: полимеразно-цепной реакцией и прямой иммунофлюоресценцией. Инфицирование слизистой оболочки верхних дыхательных путей *Ch. trachomatis*, на наш взгляд, происходит по контактному механизму и реализуется многими путями заражения: бытовым, половым, водным и внутриутробным. Важную роль при этом играет нарушение санитарно-гигиенического режима при тесных контактах с инфицированными людьми и пользование общими предметами туалета и быта. Возможен также занос генитальных штаммов *Ch. trachomatis* с поражением слизистой оболочки верхних дыхательных путей вследствие орогенитальных половых контактов, а также попадания возбудителя из других очагов при генерализации инфекции. Не исключается и водный путь инфицирования респираторного тракта *Ch. trachomatis*, так как при температуре 18–20°C в непроточных водоемах и бассейнах хламидии могут сохраняться до 5 суток [12].

Хотя урогенитальные штаммы *Ch. trachomatis* испытывают большую тропность к цилиндрическому эпителию урогенитального тракта, но они также могут поражать и другие клетки организма, где возможно энергетическое паразитирование: моноциты, нейтрофилы, глиальные, мышечные, эндотелиальные, нервные клетки и многие другие [9]. Наиболее «удобные» для существования клетки урогенитальные штаммы *Ch. trachomatis* могут найти и в верхнем респираторном тракте. Так, в области задних отделов носа и верхних отделов глотки слизистая оболочка покрыта цилиндрическим эпителием.

Проведенные нами наблюдения показали, что клиническое течение хламидийного воспалительного процесса в пазухах носа имеет свои особенности.

Таблица 1

Сравнительная характеристика средних показателей лейкограммы

Показатель	Больные без хламидийной инфекции		Больные с хламидийной инфекцией		Контроль	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,5	5,7–8,3	6,5	5,7–8,5	5,5	5–7,1
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,1	1,3–2,9	1,9	1,3–2,9	2,3	1,5–3,1
Лимфоциты, %	30,5	23–40	28,0	21–36	38,0	31,5–45,5
Эозинофилы, %	3,0	2–6	3,0	2–4	1,0	0–2
Сегментоядерные, %	58,0	47–68,5	63,0	52–70	55,0	43–59
Моноциты, %	4,0	2,5–6	5,0	2–8	5,0	4–7,5

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета

Показатель	Больные без хламидийной инфекции		Больные с хламидийной инфекцией		Контроль	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
CD3 ⁺ , %	64,5	60–72	58,0	54–68	64,5	60–69
CD3 ⁺ , мкл	1366,0	847–1823	1026,0	704–1882	1365,6	997,3–1934,7
CD4 ⁺ , %	39,0	34,5–41	32,0	28–42	39,0	35,5–45
CD4 ⁺ , мкл	596,5	486–1000	520,0	416–912	856,9	566,3–1291,5
CD8 ⁺ , %	26,0	21,5–31,5	25,0	21–29	23,0	20–31
CD8 ⁺ , мкл	477,0	330–762	393,0	300–710	569,2	362–690
CD16 ⁺ , %	16,5	12,5–21,5	22,0	17–26	21,0	14,5–23
CD16 ⁺ , мкл	277,5	202–500	394,0	239–510	382,7	248–628,6
CD72 ⁺ , %	18,0	12–19,5	20,0	13–24	15,0	9,5–19,5
CD72 ⁺ , мкл	285,0	176–432	352,0	271–542	327,2	213,3–436
Tx/Tc	1,4	1,2–1,9	1,4	1–1,7	1,6	1,3–2,1

Так, у больных с хламидийной инфекцией наблюдались более частые обострения: в среднем 2 раза в год (против 1 раза в 2 года у лиц с отрицательными результатами анализов на хламидии). Обострения у пациентов с хламидиозом характеризовались затяжным течением, менее выраженной общей интоксикацией, но обильными слизисто-гнойными выделениями. На рентгеновских снимках чаще всего наблюдалось либо пристеночное затемнение гайморовых пазух, либо снижение их пневматизации, тогда как у лиц без хламидийной инфекции чаще регистрировалось тотальное затемнение пазух.

При сравнении больных с контролем независимо от наличия или отсутствия хламидийной инфекции были обнаружены однонаправленные изменения клеточных параметров крови: так, у больных по сравнению с контролем наблюдалось увеличение общего числа лейкоцитов, относительных показателей эозинофилов и уменьшение процентного содержания лимфоцитов (табл. 1). У пациентов с хламидийной инфекцией выявлен выраженный дисбаланс в работе иммунной системы: снижение как абсолютного, так и относительного содержания Т-лимфоцитов CD4⁺,

иммунорегуляторного индекса, а также увеличение относительной доли В-лимфоцитов CD72⁺ (табл. 2). Отличия между двумя группами больных состояли в том, что у лиц с хламидийной инфекцией наблюдалось повышение процентного показателя лимфоцитов CD16⁺ и снижение относительной доли лимфоцитов CD3⁺, хотя в абсолютных значениях различия зарегистрированы не были.

Кроме этого, нами были отмечены и особенности в реакциях гуморального иммунитета. Так, у больных с хламидийными агентами наблюдалось снижение концентрации циркулирующих иммунных комплексов по сравнению с остальными группами (табл. 3). Концентрации иммуноглобулинов А, М и Е были статистически ниже у лиц с верифицированной хламидийной инфекцией. При сравнении уровней иммуноглобулинов с контрольной группой различия были выявлены только при сравнении с группой неинфицированных хламидиями пациентов, у которых концентрация иммуноглобулина А была значительно выше.

Общая гипоиммуноглобулинемия А, М и Е у лиц с хламидийной инфекцией находит объяснение в том, что иммунный ответ на внутриклеточную инфекцию

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета

Показатель	Больные без хламидийной инфекции		Больные с хламидийной инфекцией		Контроль	
	Ме	95% ДИ	Ме	95% ДИ	Ме	95% ДИ
ЦИК	32,0	12–96	14,0	8–30	29,3	15–37,5
Иммуноглобулин А, г/л	3,2	2,1–3,7	2,2	0,9–3,1	1,4	1,3–2,4
Иммуноглобулин М, г/л	2,0	1,5–2,2	1,1	1–1,9	1,8	0,8–1,9
Иммуноглобулин G, г/л	12,3	10,4–17,6	10,0	7,5–16,2	10,3	9–12,8
Иммуноглобулин Е, МЕ/мл	75,0	26,5–139,5	40,0	25–124	–	–

обеспечивается не гуморальным, а клеточным иммунным звеном. Главными факторами иммунного ответа при этом являются активированные Т-киллеры (CD8⁺), Т-хелперы (CD4⁺), активированные макрофаги и их цитокины, обеспечивающие эффекторный процесс в виде реакций цитолиза и гиперчувствительности замедленного типа.

Таким образом, клинико-иммунологические проявления при воспалительных процессах в придаточных пазухах носа хламидийной этиологии имеют свои особенности. Анализ полученных нами результатов исследования позволяет сделать следующие выводы:

1. У больных с хроническим гайморитом регистрируется высокая частота хламидийной инфекции, которая составляет 27%, с преимущественным поражением слизистой оболочки *Ch. pneumoniae*;

2. Комплексное применение двух методов прямого выявления хламидийной инфекции (полимеразно-цепная реакция и прямая иммунофлюоресценция) обеспечивают надежную диагностику хламидиоза придаточных пазух носа. Метод иммуноферментного анализа по определению противохламидийных антител в сыворотке крови из-за недостаточно напряженного общего гуморального иммунитета при местном вялотекущем воспалительном процессе является вспомогательным;

3. У больных при воспалительном процессе в придаточных пазухах носа хламидийной этиологии значительно чаще наблюдается затяжное течение обострений, менее выраженная интоксикация организма и обильные слизисто-гнойные выделения;

4. Наряду с наличием однотипных иммунопатологических нарушений у пациентов с хроническими гайморитами, характерных для любого инфекционного воспалительного процесса, при хламидийной инфекции имеет место более напряженное состояние клеточного звена иммунитета на фоне угнетения гуморального звена.

Литература

1. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Салахова А.Х. // *Вестник оториноларингологии*. – 2001. – № 2. – С. 8–10.
2. Арефьева Н.А. *Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии*. – Уфа., 1997.
3. Бондарчук В.В., Пониделко С.Н., Киселев А.С., и др. // *Рос. ринология*. – 2001. – № 2. – С. 171–172.
4. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Некрасов А.В. // *Заболевания, передающиеся половым путем*. – 1997. – № 4. – С. 34–36.
5. Зайцева О.В., Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.А. // *Тер. архив*. – 2001. – Т. 73, № 11. – С. 35–39.
6. Коэн К.Р., Бранэм Р.К. // *ИППП*. – 1999. – № 6. – С. 4–7.
7. Кузменко А.Г., Соколов А.Л., Капустин И.В. и др. // *Педиатрия*. – 1999. – № 1. – С. 15–20.
8. Лайко А.А., Бредун О.Ю., Яновська В.Г. // *Журнал ушных, носовых, горловых болезней*. – 2004. – № 1. – С. 40–43.
9. Лобзин Ю.В., Лященко Ю.И., Позняк А.Л. *Хламидийные инфекции*. – СПб.: Фолиант, 2003.
10. Манзенюк И.Н., Воробьева М.С., Никитюк Н.М., Васильев М.М. // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2004. – № 1. – С. 23–27.
11. Немченко О.И., Плиева З.А., Уварова Е.В. // *Гинекология*. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 4–10.
12. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Дмитриев Г.А. и др. // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 1996. – № 4. – С. 26–29.
13. Шаткин А.А. // *Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций*. – М., 1990. – С. 5–8.
14. Ward M.E. // *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand.* – 1995. – Vol. 103. – P. 769–796.

Поступила в редакцию 13.06.2006.

CHRONIC MAXILLARY SINUSITIS OF CHLAMIDIA ETIOLOGY: DETECTION RATE AND CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES

O.V. Parilova, T.A. Kapustina, O.A. Kolenchukova, D.N. Lisitza, T.I. Kin

SBRAMS Research Institute of Medical Problems of the Extreme North (Krasnoyarsk)

Summary – The paper provides results of clinical and epidemiological examinations of patients suffering from chronic maxillary sinusitis which is associated and not associated with Chlamydia infection. The authors point out high detection rate of two Chlamydia types (*Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*) in patients with inflammatory processes in maxillary sinuses. As reported, there are some specific clinical and laboratory presentations of chronic maxillary sinusitis in patients with verified Chlamydia infection.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 54–57.

УДК 617-089-072.1:616-005.1-08

К.В. Пучков, В.В. Иванов

ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЯ «МАЛЫХ ПРОСТРАНСТВ»: ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязанский областной центр эндохирургии

Ключевые слова: эндохирургия, стресс, гемостаз, клиничко-экспериментальное исследование.

Широкое внедрение в медицинскую практику эндовидеоскопических вмешательств происходит и в такой области, как операции на подкожной клетчатке и висцеральных клетчаточных пространствах. Многие классические методики (поясничная симпатэктомия, субфасциальная диссекция перфорантных вен голени и др.) постепенно вытесняются малоинвазивными операциями, несомненным преимуществом которых является четкая визуализация структур и достижение лучшего эстетического результата. Особенно это касается реконструктивно-восстановительных и пластических операций [10–12]. Практически ни у кого не вызывает сомнений целесообразность эндовидеоподдержки при проведении целого ряда подобных вмешательств. Развитие нового хирургического направления привело к появлению фундаментальных исследований в данной области.

Лечебный эффект в медицине, как правило, сопряжен с полисистемным многофакторным воздействием на организм больного [7, 9]. Исход любого заболевания зависит, с одной стороны, от физического состояния пациента, обусловленного основной патологией и наличием сопутствующих заболеваний, возраста, реактивности организма, а с другой – от вида, характера и объема медицинской помощи. Ведущими патогенетическими звеньями лапаро- и торакоскопических вмешательств являются изменения центральной гемодинамики и системной гемоперфузии, воздействие на крупные рефлексогенные области [14].

Особенностями оперативной техники в эндохирургии «малых пространств» является диссекция тканей по межфасциальным пространствам, заполненным соединительной и жировой тканями. Основными патогенетическими моментами, влияющими на безопасность и результат вмешательства, здесь являются кровопотеря, эмболизация капилляров жировой эмульсией и микротромбами в сочетании с выделением биологически активных веществ (серотонин, гистамин, тканевой тромбопластин и др.) и механическим повреждением сосудов и нервов. Это обуславливает развитие местного тканевого шока (тканевого апоптоза), что и определяет в

дальнейшем резистентность к инфекционным агентам, скорость развития репаративных процессов и восстановления дренажной функции лимфатической системы [3, 4, 13].

Целью настоящего исследования является анализ особенностей системы гемостаза (свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы, активность тромбоцитов) при выполнении эндоскопических вмешательств в хирургии «малых пространств» в эксперименте.

Работа выполнена на базе Рязанского областного центра эндохирургии и отделения клинической лабораторной диагностики Рязанской областной клинической больницы. Исследованы образцы крови, взятые у 146 больных. Изучались исходные показатели коагулограммы (концентрация фибриногена, фибринолитическая активность, толерантность плазмы к гепарину, тромбиновое время, активность фибриназы, протромбиновый индекс плазмы, суммарный индекс активности тромбоцитов с АДФ) и их динамика в процессе выполнения оперативного вмешательства и после взаимодействия с жировой аутоэмульсией. Последнее выполнялось после инкубации крови с жировой аутоэмульсией *in vitro* 2 часа при температуре 36,7°C (концентрация эмульсии – 0,03, 0,05 и 0,1 мл на 1 мл стабилизированной цитратом натрия крови). Аутоэмульсию получали путем механического диспергирования жировой ткани, взятой из подкожной клетчатки и/или большого сальника пациента, что исключало все проблемы гистосовместимости. Степень снижения адаптационных резервов определяли исходя из комплекса нейрофизиологических методик [1, 5] и уровня стресс-индикаторных гормонов – адренокортикотропного (АКТГ) и пролактина [8]. Больные, включенные в исследование, не принимали препаратов, влияющих на сердечнососудистые рефлексы, у них не было выявлено гиперфункции надпочечников или щитовидной железы. Забор крови, инкубация и определение показателей проводились в соответствии с международными рекомендациями по лабораторной диагностике [2, 6]. В процессе оперативного вмешательства не применялись препараты крови, а также дезагреганты.

Предоперационное исследование состояния системы гемостаза не выявило каких-либо отклонений от нормы у всех больных. Исходный уровень активации неспецифических регуляторных систем у 106 человек (72,6%) характеризовался умеренным, у 40 (27,4%) – выраженным напряжением.

При хирургических вмешательствах происходили изменения преимущественно в противосвертывающей системе, что проявлялось в снижении уровня α_2 -макроглобулина (на $26,8 \pm 3,8\%$), α_1 -антитрипсина (на $34,5 \pm 2,6\%$), антитромбина-III (на $32,2 \pm 2,5\%$) и свободного гепарина (на $12,1 \pm 1,9\%$). Индекс депрессии противосвертывающих механизмов коррелировал ($r=0,9$) с показателем активности регуляторных

Таблица 1

Изменения показателей коагуляции при оперативном вмешательстве

Показатель	Исходные значения (n=146)	Оперативное лечение	
		субкомпенсация регуляторных систем (n=134)	астенизация регуляторных систем или срыв адаптации (n=12)
Фибриноген, г/л	2,67±0,34	4,10±0,61	6,61±0,71
АЧТВ, с	46,2±1,47	34,60±0,75	26,50±0,63
Тромбиновое время, с	16,10±1,20	16,90±0,53	18,10±1,20
Протромбиновый индекс, ед.	0,87±0,12	0,97±0,11	1,00±0,11
Толерантность плазмы к гепарину	7'45''±1'25''	5'45''±25''	3'25''±35''

Таблица 2

Система гемостаза при взаимодействии с аутоэмульсией при хирургическом стрессе

Показатель	Предоперационный период (n=146)	Оперативное лечение	
		субкомпенсация регуляторных систем (n=134)	астенизация регуляторных систем или срыв адаптации (n=12)
Фибриноген, г/л	2,1±0,68	1,96±0,21	0,86±0,12
Фибриноген В	+	++	++
АЧТВ, с	41,8±1,1	40,4±2,6	36,1±1,2
Тромбиновое время, с	18,1±1,2	13,6±1,2	10,2±1,5
Протромбиновый индекс, ед.	0,78±0,12	0,72±0,15	0,58±0,05
Толерантность плазмы к гепарину	2'18''±1'1''	2'4''±1'2''	1'8''±25''
Активность фибриназы, %	34,7±4,3	23,1±4,3	20,7±3,3
Фибринолитическая активность	11'15''±1'35''	12'15''±1'25''	18'25''±1'45''

систем, а также с уровнями АКТГ и пролактина. Другие показатели также изменялись (табл. 1).

Сравнение параметров свертывающей системы крови в предоперационном и послеоперационном периодах у пациентов с субкомпенсацией регуляторных систем с аналогичными показателями при срыве адаптации показало статистически достоверное увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ – на 23,4%), уменьшение концентрации фибриногена (на 61,2%) и толерантности плазмы к гепарину (на 42,6%). Следует отметить, что более выраженные изменения в системе гемостаза отмечаются у лиц с метаболическим синдромом. Оценка комплексного функционального состояния с применением нейрофизиологических методик и содержания стресс-гормонов выявила, что при субкомпенсации регуляторных систем наблюдаются столь же выраженные изменения гемостаза, как и при срыве адаптации.

В месте диссекции тканей и выполнения оперативного приема компоненты системы гемостаза взаимодействуют с компонентами поврежденной ткани, прежде всего с липидными комплексами. Результаты влияния жировой аутоэмульсии (в концентрации 0,1 мл на 1 мл крови) на показатели коагулограммы в условиях *in vitro* представлены в табл. 2.

Сравнение средних значений показателей коагулограммы в магистральном кровотоке и при взаимодействии с жировой аутоэмульсией выявило следу-

ющую динамику: в предоперационном периоде жировая аутоэмульсия влияет только на толерантность плазмы к гепарину (снижение на 72,3%), активность фибриназы (снижение на 65,3%) и фибринолитическую активность (снижение на 75,3%). При активации стрессорных механизмов взаимодействие жировой аутоэмульсии с компонентами системы гемостаза приводит к изменению показателей в сторону гипокоагуляции, при этом отмечается снижение уровня фибриногена на 2,14–5,75, увеличением АЧТВ на 5,8–10,1 с. Протромбиновый индекс уменьшается на 0,42 ед. только при астенизации регуляторных систем. Тромбиновое время изменяется на 3,3–7,9 с.

Сравнение средних параметров свертывающей системы крови у пациентов с различной степенью компенсации хирургического стресса выявило статистически значимые различия ряда показателей. Отмечено снижение уровня фибриногена (на 56,1%), тромбинового времени (на 25,1%), протромбинового индекса (на 19,4%) и фибринолитической активности (на 50,1%) при срыве адаптации по сравнению с субкомпенсацией.

Аутоэмульсия, полученная из подкожного жира, достаточно сильно влияла на индуцированную активность тромбоцитов. Снижение функциональных свойств составляло от 30 до 80%. Данный эффект являлся дозозависимым, при увеличении концентрации жировой эмульсии в инкубационной среде

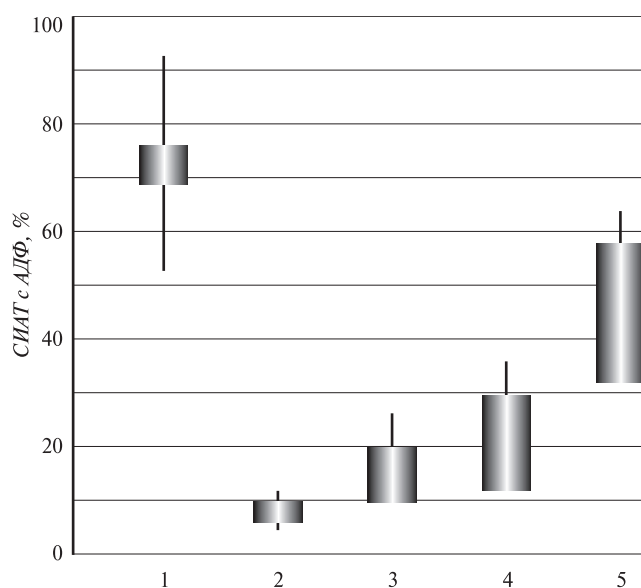


Рис. 1. Динамика суммарного индекса активности тромбоцитов (СИАТ) при взаимодействии с жировой аутоэмульсией. 1 – исходные значения; 2, 3, 4 – инкубация тромбоконцентрата с соматической жировой аутоэмульсией (0,1, 0,05 и 0,03 мл на 1 мл крови); 5 – инкубация тромбоконцентрата с висцеральной жировой аутоэмульсией.

отмечается и большая степень снижения функциональной активности тромбоцитов. Следует отметить и тот факт, что сравнительные исследования с жировой эмульсией из подкожной клетчатки и висцеральным (сальник) жиром дали различные результаты. Совместная инкубация крови с висцеральным жиром практически не приводила к статистически достоверным изменениям в свертывающей системе. В отношении тромбоцитарного звена гемостаза проявлялась сходная реакция – уменьшение суммарного индекса активности тромбоцитов с АДФ доходило только до нижней границы нормы (рис. 1).

Различия адаптационного потенциала организма проявлялись и при взаимодействии тромбоконцентрата с жировой аутоэмульсией. Операционный стресс ведет к увеличению функциональной активности тромбоцитов у всех больных с метаболическим синдромом (в среднем на $18,3 \pm 2,1\%$). У пациентов без метаболического синдрома достоверного различия суммарной функциональной активности в послеоперационном периоде выявлено не было. Инкубация тромбоконцентрата с жировой аутоэмульсией снижала суммарный индекс активности тромбоцитов с АДФ на 47%. Добавление в среду инкубации физиологического активатора (адреналин – 10 нмоль/л) приводило к росту активности до субнормальных величин у пациентов с субкомпенсацией функциональных систем, причем статистически достоверного различия с исходным уровнем не было. При срыве адаптации индуцирование активности тромбоцитов адреналином практически не происходило (рис. 2).

Современные научные знания о системе гемостаза позволяют рассматривать ее как один из важных составных компонентов комплекса защитных реакций

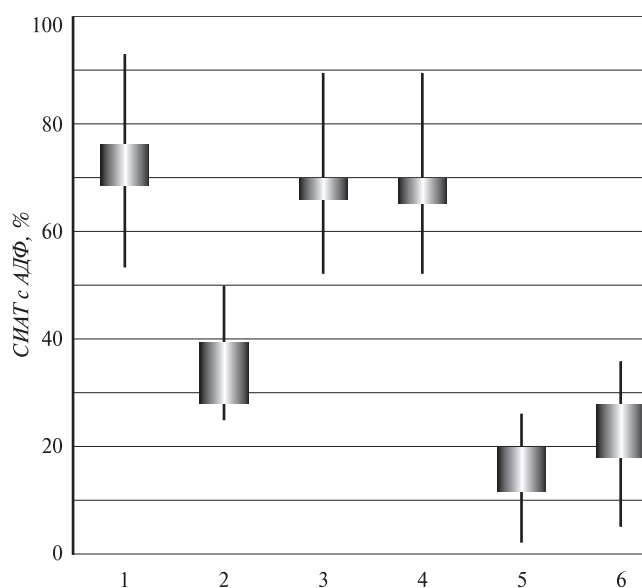


Рис. 2. Суммарный индекс активности тромбоцитов (СИАТ) при хирургическом стрессе.

Субкомпенсация: 1 – исходные значения, 2 – инкубация с жировой аутоэмульсией, 3 – инкубация с жировой аутоэмульсией и адреналином; декомпенсация: 4 – исходные значения, 5 – инкубация с жировой аутоэмульсией, 6 – инкубация с жировой аутоэмульсией и адреналином.

организма в ответ на хирургическую агрессию. В ходе оперативного вмешательства происходят закономерные изменения в свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системах. В проведенном исследовании показаны системные изменения, связанные с уровнем адаптационных резервов. Изменения в системе гемостаза в магистральном кровотоке и на местном уровне носят разнонаправленный характер. В системной гемодинамике в ходе вмешательства отмечается гиперкоагуляция, причем ее степень зависит от уровня активации системных неспецифических механизмов регуляции. На местном уровне происходят значительные изменения в каскадной системе свертывания. Уменьшается активность по внешнему и внутреннему механизмам свертывания, снижается способность переводить фибрин-мономер в нерастворимый фибрин-полимер (фибриновая активность), отмечается депрессия системы фибринолиза.

Таким образом, взаимодействие с компонентами жировой эмульсии на местном уровне приводит к гипофибриногенемии и снижению коагуляционного потенциала на фоне нарушенного фибриногенеза. Патогенетически это объясняется абсорбцией фибриногена на компонентах соединительной ткани, взаимодействием ферментных систем с липидными комплексами и группами, ингибированием тромбина фосфолипидными компонентами биомембран (прежде всего фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол), конкордантными изменениями ферментных систем в ответ на гипофибриногенемии. Несомненно, что это небольшая часть значительного комплекса тканевых реакций на повреждение. В случае астенизации регуляторных систем или при срыве адаптации системная

гиперкоагуляция не компенсирует местных изменений. При срыве адаптации явления декомпенсации затрагивают все уровни регулирования и функционирования системы гемостаза. В ответ на снижение концентрации фибриногена реципрокно увеличивается тромбиновое время, однако в ходе эксперимента отмечено его снижение, что говорит об участии в реализации ряда эффектов тканевых ферментных компонентов. Следует отметить, что в ходе исследования впервые показана биологическая гетерогенность жировой ткани. Висцеральный жир оказывает значительно меньшее местное гипокоагуляционное воздействие, чем соматический.

Тромбоцитарное звено гемостаза также задействовано в системном ответе на операционную травму — отмечается небольшое увеличение его функциональной активности в ходе вмешательства. На местном уровне выявлен феномен «липидной депрессии», который носит дозозависимый характер и во многом обусловлен степенью активации регуляторных систем. При срыве адаптации или астенизации регуляторных систем отмечается феномен тахифилаксии к адекватному и физиологическому стимулятору агрегации тромбоцитов — адреналину.

ВЫВОДЫ

1. Система гемостаза в значительной степени задействована в процессе компенсации стрессорных повреждений. В системном кровотоке и на местном уровне отмечаются противоположные по своему характеру процессы. Впервые выявлена биологическая неоднородность висцеральной и соматической жировой ткани в плане влияния на местный гемостаз.

2. Уровень стрессовой активности влияет как на выраженность системных изменений, так и на происходящие изменения в органах и тканях, являющихся объектом хирургического воздействия. Активация регуляторных механизмов при хирургическом стрессе, не выходящем за пределы физиологических норм, приводит к уменьшению индуцированных на местном уровне изменений. У больных с адекватной реакцией и субкомпенсацией регуляторных механизмов эти местные изменения носят конкордантный характер и коррелируют с межсистемными. При срыве адаптации корреляционные связи не прослеживаются или носят дискордантный характер, причем местные изменения не только не компенсируются системными, но и зачастую носят разнонаправленный характер.

3. Функциональная активность тромбоцитов в значительной степени обусловлена тканевым повреждением. Стрессорная реакция увеличивает ее, однако более выраженные изменения происходят на местном уровне. Феномен «липидной депрессии» агрегационной способности тромбоцитов зависит не только от концентрации липидных комплексов, но и от состояния адаптационных резервов. Хирургичес-

кий стресс, выходящий за пределы физиологической компенсации, обуславливает феномен тахифилаксии тромбоцитарного звена гемостаза, что отражает системную декомпенсацию в процессе регуляции. Следует отметить, что метаболический синдром является фактором риска более выраженных индуцированных изменений системы гемостаза при хирургическом стрессе.

Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. — М.: Наука, 1984.
2. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. — М.: Ньюдиамед, 1998.
3. Бышевский А.П., Кожевников В.Н. Свертываемость крови при реакции напряжения. — Свердловск, 1986.
4. Вашкинел В.К., Петров М.Н. Ультраструктура и функции тромбоцитов человека. — Л.: Наука, 1992.
5. Воскресенский А.Д., Вентцель М.Д. Статистический анализ сердечного ритма и показателей гемодинамики в физиологических исследованиях. — М.: Наука, 1974.
6. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. — Томск, 1998.
7. Мышкин К.И. Послеоперационная болезнь: эндокринные аспекты. — Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1983.
8. Мышкин К.И. Роль желез внутренней секреции в адаптации организма человека к операционной травме. — Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1978.
9. Теодореску-Ексарку И. Общая хирургическая агрессология / пер. с румынск. — Бухарест, 1972.
10. August D., Wilkins E. // *Surgery*. — 1994. — Vol. 115, No. 6. — P. 663–668.
11. Camilleri I., Malata C., Stavrianos S., McLean N. // *Dr. J. Plast. Surg.* — 1996. — Vol. 49, No. 6. — P. 346–351.
12. Fuente del Campo A. // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* — 1995. — Vol. 40, No. 2. — P. 182–188.
13. Hawkey C.L., Stirling L. // *Thromb. Res.* — 2001. — Vol. 32, No. 2. — P. 223–227.
14. Shaw J.H.F., Wolfe R.R. // *Ann. Surg.* — 1989. — Vol. 207. — P. 63–72.

Поступила в редакцию 26.03.2006.

“SMALL SPACES” ENDOVIDEOSURGERY: FEATURES OF HEMOSTASIS SYSTEM RESPONSE

K.V. Puchkov, V.V. Ivanov

Ryazan State Medical University, Ryazan Oblast Centre of Endosurgery

Summary — The paper provides results of clinical and experimental research of blood coagulation, anticoagulation, fibrinolytic systems and functional activity of thrombocytes during endovideosurgery procedures in cellular tissue spaces. As is shown, the clotting systems on local and system levels are different, and the changes depend on a stress reaction level.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 58–61.

УДК 617-001.17-06:617-002.3]-084

А.Н. Горшеев, Т.Н. Обьденникова, В.В. Усов,
О.П. Беньковская

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ТЯЖЕЛОБОЖЖЕННЫХ

Дальневосточный окружной медицинский центр
(г. Владивосток),
Владивостокский государственный университет

Ключевые слова: ожоги, сепсис, антибиотикотерапия.

Среди всех видов травматизма ожоговая травма по частоте занимает третье место [4, 14]. Общее число пострадавших от нее на территории Приморского края составляет 6–7 тысяч человек ежегодно, из них госпитализируется 1200–1500 человек. В Приморском краевом ожоговом отделении на протяжении последних 4 лет лечение получали 600–630 ожоговых больных. В последние годы с 35,7 до 41,4% увеличилась доля пострадавших с глубокими ожогами. Несмотря на некоторое снижение летальности за счет противошоковой терапии в группах лиц молодого и среднего возраста, среди тяжелообожженных произошло перераспределение этого показателя за счет увеличения осложнений ожоговой болезни в более поздние сроки [7, 10, 15].

Наиболее частой причиной смерти пострадавших от ожогов остаются инфекционные осложнения [2, 9, 12]. Понятие ожогового сепсиса до настоящего времени не имеет четкого определения, не существует общепринятой классификации этого осложнения, что затрудняет как обобщение многочисленных клинических наблюдений, так и разработку подходов к его профилактике и лечению [5, 6]. В первую очередь ожоговый сепсис следует рассматривать как генерализованное инфекционное осложнение, развившееся на фоне термической травмы [2, 5].

Сепсис у больных с ожогами развивается в срок до 7–14 суток после травмы, т.е. до формирования грануляционного вала и начала гнойного отторжения ожогового струпа, либо спустя месяц и более при длительном существовании ожоговых ран. В первом случае процесс развивается бурно, часто по типу септического шока, когда на первый план выступают признаки токсемии и полиорганной недостаточности. В большинстве наблюдений сепсис здесь связан с грамотрицательной инфекцией, бактериемия и метастатические очаги выявляются редко. Причиной раннего сепсиса в большинстве случаев является несвоевременное и неадекватное лечение ожогового шока. Поздний сепсис развивается на фоне длительно существующих инфицированных ожоговых ран. Его клиническая картина характеризуется внезапным ухудшением состояния, гектической лихорадкой, анемией, лимфопенией, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, появлением в ожоговых ранах вялых

грануляций и очагов вторичных некрозов. Течение длительное, в ряде случаев рецидивирующее. Часто выявляется бактериемия — в основном высеваются различные штаммы стафилококка [3, 13].

По литературным данным, частота развития сепсиса у обожженных прямо пропорциональна глубине и обширности поражения. Так, у больных с глубокими ожогами до 10% поверхности тела частота сепсиса составляет 0,4%, от 10 до 20% — 1,9%, более 20% — 15% [1, 3]. В настоящее время отмечается не только увеличение частоты сепсиса при термических поражениях, но и ухудшение его прогноза, что во многом является следствием неадекватного лечения пострадавших с первых часов после травмы. Профилактика сепсиса, исходя из вышеизложенного, должна включать не только лечение ожогового шока, коррекцию метаболизма, нормализацию антиинфекционной резистентности, раннее очищение ожоговых ран и их аутодермопластическое восстановление, но и борьбу с раневой инфекцией [4, 8, 11].

Учитывая вышеизложенное, цель настоящего исследования заключалась в улучшении результатов лечения больных с термической травмой путем разработки системы профилактики гнойно-септических осложнений, в том числе стандартизированного подхода к назначению антибактериальных препаратов.

Основу работы составили материалы наблюдения 498 больных в возрасте от 18 до 60 лет с глубокими ожогами, находившихся на лечении в Приморском краевом ожоговом отделении в 2004–2006 гг. Активное хирургическое лечение с укрытием ожоговых ран в оптимальные сроки проведено у 33,7% пострадавших, в 13,3% случаях осуществляли химическую некрэктомию, а у 53,1% пациентов — местное лечение, направленное на самостоятельное отторжение ожогового струпа. Всем больным на фоне активного хирургического лечения проводили профилактику гнойно-септических осложнений.

Необходимым условием для успешной профилактики и лечения гнойно-септических осложнений ожоговой травмы является быстрый и качественный мониторинг как экзогенной госпитальной микрофлоры, так и эндогенных скрытых источников инфекции у пострадавших.

Нами проведено 967 микробиологических исследований микрофлоры в биоптатах ожоговых ран. При выявлении условно-патогенных штаммов исключалась возможность контаминации биологического материала с микроорганизмами с поверхности кожи. При выделении смешанных культур предпочтение отдавалось микроорганизмам, присутствовавшим в большой концентрации и обладающим потенциально более высокой вирулентностью. За последние 3 года удельный вес *Staphylococcus aureus* в микробных ассоциациях составлял 34%, а *Pseudomonas aeruginosae* — 22,8–32,4%.

Для *S. aureus* наибольшая устойчивость определена к антибиотикам пенициллинового ряда. Высокая

Таблица 1

Прогностические критерии осложнений ожоговой травмы

Прогностический критерий	Частота выявления, %
Тахикардия	85,7
Гипертермия	75,5
Лейкоцитоз	88,0
Сегментоядерный сдвиг	73,4
Лимфопения	75,5
Гипопротеинемия	85,0
Гипоальбуминемия	72,2
Гиперфибриногенемия	82,8

чувствительность выявлена к ингибитор-защищенным пенициллинам, цефалоспорином III поколения, фторхинолонам. 97,5% резистентных к оксацилину стафилококков были чувствительны к ванкомицину. Наибольшая резистентность *S. epidermididis* отмечена к оксацилину, аминогликозидам (гентамицину, ампициллину). *P. aeruginosae* отличалась очень высоким уровнем резистентности к гентамицину (61,3%), а также к полусинтетическим пенициллинам (70–90%). Наиболее активными в отношении этого микроорганизма оказались амикацин (резистентность 6,7%), цефалоспорины III поколения (резистентность 11–14%), левофлоксацин (резистентность 0%).

В настоящее время основным критерием назначения антибиотикотерапии является степень загрязнения микробной флорой ожоговой раны. Выбор антибиотика определялся в первую очередь тяжестью состояния больного и наличием прогностических признаков гнойно-воспалительных осложнений. Наиболее значимыми среди них являются тахикардия, гипертермия, лейкоцитоз, сегментоядерный сдвиг, лимфопения, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперфибриногенемия (табл. 1.).

При антибиотикотерапии целесообразно назначать препараты, создающие ингибирующие концентрации в ожоговой ране для выделенной микрофлоры. В нашем исследовании это были цефалоспорины III поколения, ингибитор-защищенные пенициллины, фторхинолоны. При выявлении у больного до пяти прогностических критериев применяли эскалационную схему, а при выявлении шести и более – деэскалационную (табл. 2, 3.).

Продолжительность антибиотикотерапии определялась течением воспалительного процесса в ожоговой ране. Основанием для отмены являлось завершение хирургического этапа укрытия ран, эпителизация большинства ожоговых поверхностей и донорских участков, а также исчезновение прогностических признаков гнойно-воспалительных осложнений. В результате проведенной работы отмечено снижение частоты гнойно-воспалительных осложнений в 1,85 раза в группе с 3 прогностическими критериями, в 1,5 раза – в группе с 4–5

Таблица 2

Режимы стартовой антибиотикотерапии у больных с тяжелой термической травмой (эскалационная схема)

Антибиотики	Доза, г	Кол-во больных	
		абс.	%
Цефотаксим Амикацин	2,0 0,75	27	29,0
Цефтриаксон Амикацин	2,0 0,75	21	22,6
Ципрофлоксацин Цефазолин	1,0 4,0	16	17,2
Пефлоксацин Метронидазол	0,8 1,5	9	9,8
Амоксициллин/клавуланат Амикацин Метронидазол	3,6 0,75 1,5	12	12,9
Цефоперазон Ципрофлоксацин	2,0 1,0	8	8,5
Всего:		93	100,0

Таблица 3

Антибиотикотерапия у больных с тяжелой термической травмой (деэскалационная схема)

Антибиотики	Доза, г	Кол-во больных	
		абс.	%
Имипенем/циластин	2,0–4,0	12	29,3
Цефоперазон/сульбактам	2,0–4,0	16	39,0
Левофлоксацин	0,5–1,0	3	7,3
Имипенем/циластин Метронидазол	2,0 1,5	6	14,6
Ванкомицин	2,0	4	9,8
Всего:		41	100,0

критериями и в 1,8 раза – при наличии 6 и более критериев.

Таким образом, рациональная антибиотикотерапия является важнейшим фактором профилактики гнойно-воспалительных осложнений у больных с тяжелыми термическими поражениями.

Литература

1. Бирюкова В.В. Асептический метод лечения ожогов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1951.
2. Кузин М.И., Вандяев Г.К., Вишневецкий В.А. и др. Профилактическое применение антибактериальных препаратов в хирургии : методические рекомендации. – М., 1985.
3. Кузин М.И., Сологуб В.К., Юденич В.В. Ожоговая болезнь. – М. : Медицина, 1982.
4. Раны и раневая инфекция / под. ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко – М. : Медицина, 1990 г.
5. Трескина О.С., Дутова Е.Н., Насонов В.Н. // Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1986. – № 12. – С. 924–936.
6. Хлебников Е.П., Блатун Л.А., Макаренко Р.В. и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – Т. 35, № 5. – С. 42–43.

7. Bacchetta C.A. // *Am. J. Surg.* — 1975. — Vol. 130, No. 1. — P. 63–67.
8. Brand K.A. // *Chirurgia.* — 1995. — Vol. 66, No. 4. — P. 243–250.
9. Breie A. // *Scand. J. Plast. Surg.* — 1979. — Vol. 13. — P. 107–109.
10. Cruse P., Foord R. // *Arch. Surg.* — 1973. — Vol. 10. — P. 1207–1206.
11. Ericsson C.D., Rowlands B. et al. // *Interscience Conference on Antimicrobial Agents of Chemotherapy: abstracts.* — Minneapolis, 1985. — P. 491.
12. Gilbert D., Bull N.Y. // *Acad. Sci.* — 1984. — Vol. 60. — P. 340–357.
13. Kanter M.A., Geelhold D.W. // *S. Med. J.* — 1987. — Vol. 80, No. 8. — P. 1007–1025.
14. Nichols R.L. // *Rev. Infect. Dis.* — 1984. — No. 6, Suppl. 1. — P. 276–282.
15. Platt R. // *Rev. Infect. Dis.* — 1984. — No. 6, Suppl. 4. — P. 880–886.

Поступила в редакцию 30.04.2007.

THE COMPLEX APPROACHES TO PROPHYLAXIS OF SEPTIC COMPLICATIONS IN SEVERE BURN PATIENTS
A.N. Gorsheev, T.N. Obydennikova, V.V. Usov, O.P. Benkovskaya
Far-Eastern Regional Medical Center (Vladivostok), Vladivostok State Medical University

Summary — Structure and spectrum of hospital micro flora in burn wounds were investigated. In Prymorsky Regional Burn Department we have determined resistance of microorganisms to antibacterial drugs that have allowed carrying out rational antibiotic therapy and antibiotic prophylaxis of septic complications in burn patients. The choice of an antibiotic depends on the patient condition and the presence of prognostic attributes of development of septic complications. The study has proved, that rational antibiotic therapy allows considerably reducing number of probability of development complications, to increase quality of treatment of the patients.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 62–64.

УДК 614.253.83

О.А. Дмитриева, В.Д. Шевцов, Д.В. Гончаренко,
Е.А. Юртаева

ПРОБЛЕМА ВРАЧЕБНОЙ ОШИБКИ В УРГЕНТНОЙ СИТУАЦИИ

Приморское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы (г. Владивосток),
Приморская крайняя клиническая больница № 1
(г. Владивосток)

Ключевые слова: дефект оказания медицинской помощи, врачебная ошибка, судебно-медицинская экспертиза.

Основной целью совершенствования здравоохранения является создание такой системы, которая обеспечивала бы доступность и государственные гарантии качественной, то есть надлежащей медицинской помощи населению на основе эффективного стратегического планирования, кадровой, медико-технической и информационной политики. Законодательное введение правовой категории «медицинская услуга» применительно к содержанию медицинской деятельности вызвало неприятие врачей. И тем не менее медицинская услуга представляет собой разновидность профессиональных услуг, которые требуют от исполнителя высокой квалификации. Медицина имеет дело с состоянием здоровья человека, для поддержания, восстановления и укрепления которого осуществляется специальная деятельность, включающая в себя инвазивные и неинвазивные способы воздействия на организм.

Необходимо различать врачебную ответственность, основанную на особенностях деятельности врача, врачебную ошибку (неблагоприятный исход врачебного вмешательства или лечения, когда вступают в силу случайные обстоятельства, которые врач не смог предвидеть и предотвратить), а также

дефект медицинской помощи. Очевидно, что дефект оказания медицинской помощи (ДМП) и врачебная ошибка — понятия неравнозначные. Но ни у медицинского сообщества, ни у судебно-правовых органов нет единого разграничения этих понятий [2], поэтому медико-правовая оценка здесь невозможна без унифицированных и объективных критериев анализа и общности понимания терминов. Приняв как наиболее удачную классификацию И.В. Тимофеева [10], считаем, что врачебную ошибку следует рассматривать как один из видов ДМП, который стоит особняком от остальных, и правильное понимание сущности врачебной ошибки в условиях «потребительского экстремизма» по отношению к медицинской услуге необходимо как медицинскому, так и правовому сообществу [5]. В.И. Тимофеев выделил следующие виды ДМП: а) по наличию или отсутствию связи с личностно-психологическими качествами медицинского персонала (объективные и необъективные); б) в зависимости от периода лечения (дефекты достационарного и стационарного периодов); в) по характеру дефектов (дефекты в оказании медицинской помощи, дефекты эвакуации, дефекты диагностики, дефекты лечения, дефекты медицинской документации и др.).

Н.И. Пирогов в 1837 г. писал, что «всякий добросовестный врач, преподаватель, должен стремиться обнаружить свои ошибки, чтобы предостеречь от них других. Я хочу... правдивого и открытого признания в своих ошибках, дабы избавить всех от повторения» [9]. Современный подход в этом вопросе большинства авторов сводится к работе И.В. Давыдовского «Врачебные ошибки», где ошибки понимаются как добросовестное заблуждение (при исключении умысла, неосторожности, недобросовестности) на основе несовершенства современного состояния медицинской науки и ее методов, вызванное либо особенностями течения заболевания, либо недостатком знаний и опыта [3].

За пять лет (2002–2006 гг.) в ГУЗ «Приморское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» была произведена 301 комиссия судебно-медицинская экспертиза о ненадлежащем исполнении медицинскими работниками своих должностных обязанностей, когда экспертная комиссия должна была определить причину неблагоприятного исхода: дефект оказания медицинской помощи, несчастный случай, врачебная ошибка или медицинский деликт.

В связи с изменившимися социально-экономическими условиями и возросшей правовой грамотностью населения изменились и поводы для назначения судебно-медицинских экспертиз, в том числе и в связи с ДМП. Если в предыдущее пятилетие более половины (51,4%) всех экспертиз по поводу ненадлежащего исполнения медицинскими работниками своих должностных обязанностей было назначено следователями прокуратуры [11], то в указанное пятилетие прокуратурой было назначено только 33,3% экспертиз, остальные – судом (38,9%) и РОВД (27,8%). Значительно возросло число экспертиз в рамках гражданского делопроизводства (с 16,2 до 38,9%), что привнесло некоторую сумятицу в работу администраций отдельных учреждений здравоохранения в связи с тем, что гражданское судопроизводство имеет некоторые отличия от уголовного. Лечебному учреждению здесь самому приходится доказывать свою невиновность (правильность обследования, лечения и т.п.), а не ждать, когда вина (невиновность) будет доказана судебно-следственными органами. Кроме того, лечебное учреждение вынуждено и само оплачивать судебно-медицинскую экспертизу и другие судебные издержки, так как никакие другие ведомственные расследования суды обычно не принимают во внимание.

Согласно существующему порядку взаимодействия лечебно-профилактических учреждений с МВД и другими правоохранительными органами¹ проводится проверка фактов нарушения норм и правил врачебной деятельности по требованию прокуратуры². В случаях нарушения медработниками порядка оказания медицинской помощи населению, а также в случаях, когда они повлекли смерть больного или иные тяжкие последствия, назначается комиссия из высококвалифицированных специалистов с целью проверки организации и качества оказания медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах.

При установлении упущений и неприятия всех мер по своевременному и полному оказанию медицинской помощи органы здравоохранения принимают организационные или профилактические меры, привлекают медперсонал к дисциплинарной ответственности, а материалы (не позднее 3 дней) направляются в прокуратуру района по месту расположения медучреждения. В этих случаях, а также когда вра-

чебную ошибку затруднительно дифференцировать от правонарушения в виде неосторожного виновного деяния (медицинский деликт), установление факта причинения вреда здоровью, степени его тяжести, причинной связи с конкретными обстоятельствами, всегда назначается комиссия или комплексная судебно-медицинская экспертиза.

В Приморском крае, как и в России в целом, чаще всего (26,9%) проводятся экспертизы в отношении акушеров-гинекологов (гинекология – 33,3%; акушерство – 45,7%, перинатология – 17,3%, неонатология 3,7%), хирургов (20,6%) и сотрудников скорой медицинской помощи (10,9%). Безусловно, это связано с тем, что данные специалисты постоянно работают в условиях неотложной помощи и профессионального риска. Однако рискованное поведение медицинского работника должно быть обоснованным, ибо риск в таких областях, как медицина, фармация, генетика, экология, может причинить вред здоровью и даже вызвать смерть человека [1]. Даже профилактические мероприятия, например вакцинация, могут сопровождаться серьезными осложнениями. Особенно остро проблема риска в медицинской практике стоит в тех случаях, когда исход лечения оказывается неблагоприятным и становится поводом для судебного расследования, а действия врача получают судебно-медицинскую и юридическую оценку [8].

Поводами для назначения экспертиз на собственном материале, помимо смертельных исходов, были недовольство родственников, а также самих пациентов лечением или отношением медицинского персонала, недостаточное медикаментозное обеспечение, вымогательство взяток и т.п. (хотя в 45,7% экспертиз не было отмечено дефектов при оказании медицинской помощи).

По данным Бюро судебно-медицинской экспертизы, возникновение ошибок при акушерско-гинекологических инвазивных вмешательствах было связано со следующими причинами: 1) особенности течения заболевания, атипичное расположение органов, индивидуальные особенности (37,5%); 2) недостаточная квалификация медицинских работников (33,4%); 3) организационно-тактические и диагностические трудности (10,4%); 4) объективные трудности оказания лечебной помощи – отсутствие условий, несовершенство медицинских знаний и др. (10,4%); 5) недисциплинированность пациенток – позднее обращение за медицинской помощью, сокрытие факта инвазивного вмешательства и/или травмирующего фактора, невыполнение назначений врача и др. (4,2%); 6) деонтологические проблемы (4,1%).

Криминальный аборт нельзя назвать врачебной манипуляцией, тем не менее гинекологи нередко сталкиваются в своей работе с ошибками, связанными

¹ Определен совместным приказом № 48 Минздрава и МВД России от 09.01.1998 г.

² Изложено в письме № № 06-14/22 Минздрава СССР от 12.06.1987 г., согласованном с Генеральной прокуратурой СССР.

с диагностикой этого вида вмешательства. Из трех случаев криминальных аборт, в связи с которыми проводились судебно-медицинские экспертизы в отделе сложных экспертиз Бюро СМЭ за последние 5 лет, два закончились смертью от септических осложнений, один — экстирпацией матки по жизненным показаниям. Практически во всех этих случаях имело место позднее обращение за медицинской помощью и сокрытие факта беременности и аборта. Подобное поведение женщин приводило к возникновению объективных врачебных ошибок.

По нашим данным, возникновение ошибок при хирургических вмешательствах связано со следующими причинами: атипичное течение заболевания (13%), недостаточная квалификация врача (32%), поздняя госпитализация (18%), позднее обращение в поликлинику (24%), трудности диагностики (32%). Приводим примеры, иллюстрирующие объективные и субъективные причины врачебных ошибок в ургентной ситуации.

Пример 1. Гр-ка Л., 29 лет, доставлена машиной СМП в приемное отделение сельской ЦРБ с жалобами на слабость, мышечную боль, зуд кожи, потемнение мочи. Со слов женщины, заболевание началось три дня назад, остро, с появления тошноты и рвоты, на следующий день потемнела моча. Беременность отрицала, сообщила, что недавно у нее закончилась обильная менструация. При объективном осмотре состояние тяжелое за счет симптомов интоксикации. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки с желтушным оттенком. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18 в мин. Тоны сердца приглушены, пульс 68 в мин, артериальное давление 60 и 30 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный, край печени на 3,5 см выступал из-под реберной дуги. Моча темно-коричневого цвета. Стул кашицеобразный, желтого цвета, один раз в сут. Диагноз: «Вирусный гепатит А, типичный, тяжелый, острое течение». Назначено обследование и лечение в инфекционном отделении. После проведения анализов диагноз вирусного гепатита был снят. Состояние женщины оставалось тяжелым. При гинекологическом осмотре найдены умеренные кровянистые выделения из цервикального канала и увеличение тела матки до 10 недель беременности. Матка мягковатая, болезненная. Женщина дополнительно сообщила, что за несколько дней до поступления в стационар во внебольничных условиях ей был сделан аборт в сроке беременности 12–14 недель. По данным ультразвукового исследования — плацентарный полип. Больная переведена в гинекологическое отделение с диагнозом: «Внебольничный инфицированный неполный аборт в сроке 12–14 недель. Бактериальный шок. Септицемия: острый токсический гепатит, острый эндометрит, острый нефрит». При выскабливании полости матки удалены плотные остатки плодного яйца и сгустки черного цвета. Учитывая ухудшение состояния, развившуюся острую почечную недостаточность, по жизненным показаниям проведена операция — экстирпация матки с придатками. Послеоперационный период протекал гладко. В данном случае имел место ДМП — ошибка диагностики и, соответственно, несвоевременное назначение антибактериальной терапии, что не позволило врачам предотвратить развитие септического состояния. Поскольку эта врачебная ошибка

имела объективные причины (позднее обращение, сокрытие пациенткой внебольничного аборта, развитие патологического процесса на фоне острого токсического гепатита) экспертная комиссия не установила наличие прямой причинной связи между действиями врачей и развитием септического состояния, приведшим к потере женщиной детородных органов.

Пример 2. Гр-ка Д., 1954 г. р., была сбита легковым автомобилем, в связи с чем транспортирована бригадой СМП в городскую больницу. После осмотра нейрохирургом в приемном отделении ей был поставлен диагноз: «Ушиб головного мозга средней тяжести. Субарахноидальное кровоизлияние. Перелом передней черепной ямки, костей носа, правой скуловой кости. Ушибленные раны правого надбровья. Ссадины конечностей». Проведена первичная хирургическая обработка ран лица. В тот же день Д. была осмотрена зубным врачом, в последующем наблюдалась врачом-реаниматологом. Проведены ультразвуковое исследование брюшной полости и рентгенография грудной полости, шейного отдела позвоночника, черепа. Назначена интенсивная терапия. В брюшной полости не было обнаружено повреждений и свободной жидкости, в малом тазу найдены следы жидкости, однако это было расценено как результат множественных переломов костей таза. В последующие трое суток больная находилась под постоянным наблюдением медицинского персонала. В клинике ведущими были симптомы черепно-мозговой травмы (нарушение сознания, очаговые расстройства и т.д.). Согласно записям в медицинской документации, живот оставался мягким, доступным для пальпации во всех отделах, безболезненным, без вздутия. Перистальтика кишечника сохранялась. В связи с ухудшением состояния пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких, проведена трахеостомия. Через 4 суток описано появление вздутия живота, отсутствие перистальтики кишечника, однако живот при пальпации оставался мягким. На следующий день при ультразвуковом исследовании обнаружена свободная жидкость в брюшной полости. В этот же день была осмотрена хирургом, выполнен лапароскопический лапароскопический осмотр, получена желчь. Пациентка экстренно взята на операцию, в ходе которой был выявлен и ушит разрыв передней стенки двенадцатиперстной кишки. Смерть в раннем послеоперационном периоде. Согласно морфологическим данным, разрыв двенадцатиперстной кишки произошел незадолго (не более 6 часов) до оперативного вмешательства. Таким образом, у гр-ки Д. имелась тупая закрытая травма живота с повреждением двенадцатиперстной кишки по типу гематомы или контузии ее стенки, что подтверждено при исследовании трупа. При поступлении и первичном осмотре была допущена диагностическая ошибка, в последующем общее состояние больной ухудшалось за счет тяжести сочетанной травмы, что затрудняло диагностику разрыва двенадцатиперстной кишки. Экспертная комиссия пришла к выводу о том, что более ранняя диагностика тупой травмы живота у гр-ки Д. могла бы предотвратить смертельный исход, однако тяжесть остальных повреждений ускорила нарастание полиорганной недостаточности и наступление смерти. Повреждения двенадцатиперстной кишки является относительно редким видом травмы и характеризуется особой тяжестью. Большинство случаев подобных повреждений при поступлении в стационар остаются нераспознанными и диагностируются только на 2-е — 3-и сутки после травмы при развитии забрюшинной флегмоны. По данным различных

авторов, нет ни одного патогномичного симптома травмы двенадцатиперстной кишки, который позволил бы сразу судить о диагнозе на дооперационном этапе [7].

Определение причин возникновения ДМП вообще и врачебных ошибок в частности, а также их правильная медико-правовая оценка связаны с определенными трудностями. С одной стороны, отсутствуют необходимые правовые знания у медицинских работников, с другой — существуют объективные критерии правильности и полноты лечебно-диагностических процедур. Это связано с существованием широкого выбора как диагностических, так и лечебных мероприятий при одном и том же заболевании, не позволяющем создать жесткий алгоритм. Также следует упомянуть определенный субъективизм экспертов-консультантов, недостаточную полноту и всесторонность оценки юридически значимых фактов [4, 6].

Анализ врачебных ошибок должен идти параллельно с развитием медицинской науки и практики, так как врачебная деятельность во все времена не могла, не может и, по всей видимости, не сможет и в будущем избежать неудач в диагностике и лечении. Причин достаточно много: особенности больного человека и, соответственно, течения заболевания, влияние различных факторов окружающей среды, несовершенство медицинских знаний, недостаточная обеспеченность современной диагностической и лечебной медицинской аппаратурой, медикаментами, личные и деловые качества медицинских работников, элементы халатности, небрежности и многое другое.

Современный уровень развития медицины, несмотря на все имеющиеся достижения, остается несовершенным. Смерть после введения по показаниям терапевтических доз некоторых лекарственных веществ вследствие особого состояния или повышенной чувствительности организма, внезапная смерть на операционном столе от рефлекторной остановки сердца или дыхания, так называемая наркозная смерть — все это давно принято относить к несчастным случаям, обусловленным несовершенством медицины [2]. Однако на практике они могут быть следствием несовершенства медицинской техники, недостаточной оснащенности лечебных учреждений, могут зависеть от опыта врача и его умения ориентироваться в нестандартных ситуациях. В УК РФ впервые выделено невиновное причинение вреда. В отношении профессиональных преступлений, характеризующихся виной медицинских работников исключительно в форме неосторожности, это означает, что в отличие от небрежности случай характеризуется отсутствием либо объективного, либо субъективного критерия небрежности, либо их обоих. Поскольку важнейшим по данной категории дел является выяснение вида ДМП, вычленение врачебной ошибки из всех других видов ДМП с использованием всех возможностей для установления истины по делу, в том числе при оценке субъективной стороны совершенного деяния, они должны базироваться на

тщательном анализе субъективной стороны деяний с учетом норм института невиновного причинения вреда [6].

Таким образом, в настоящее время российский врач остается в невыгодном положении по сравнению с пациентом, по заявлению которого выяснением правильности оказания медицинской помощи могут заниматься различные инстанции (территориальные органы управления здравоохранением, страховая компания, прокуратура, суд, бюро судебно-медицинской экспертизы и др.). Такой подход к оценке профессиональной деятельности медицинских работников исключает возможность искреннего и добровольного признания врачами своих ошибок.

Литература

1. Акопов В.И. // Проблемы экспертизы в медицине. — 2001. — № 1 — С. 8—10.
2. Акопов В. И, Маслов Е.Н. *Право в медицине*. — М. : Медицина, 2002.
3. Давыдовский И.В. *Врачебные ошибки*. — М. : Советская медицина, 1941.
4. Дмитриева О.А., Федченко Т.М. *Проблемы гендерного насилия, акушерства и гинекологии в судебной медицине*. — Владивосток : Медицина ДВ, 2006.
5. Зиновьев Е.В., Зиновьева О.В. // *Заместитель главного врача*. — 2006. — № 6. — С. 28—33.
6. Ившин И.В. // *Судебно-медицинская экспертиза*. — 2005. — № 4. — С. 26—28.
7. Молитвословов А.Б., Ерамишанцев А.К., Макаров А.Э. и др. // *Хирургия*. — 2004. — № 8. — С. 46—50.
8. Пиголкин Ю.И. // *Судебно-медицинская экспертиза*. — 2004. — № 2. — С. 3—7.
9. Пирогов Н.И. *Анналы хирургического отделения клиники императорского Дерптского университета*. — М. : Медгиз, 1959.
10. Тимофеев И.В. *Патология лечения : руководство для врачей*. — СПб. : Северо-Запад, 1999.
11. Федченко Т.М., Кирдяпкина А.В. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2003. — № 1. — С. 79—80.

Поступила в редакцию 24.05.2007.

THE PROBLEM OF MEDICAL ERROR IN AN EMERGENCY

O.A. Dmitrieva, V.D. Shevtsov, D.V. Goncharenko, E.A. Yurtaeva
Primorsky Krai Bureau of Forensics, Primorsky Krai Regional
Clinical Hospital No.1 (Vladivostok)

Summary — The paper identifies definitions of adverse outcome of medical interventions which means fault in administering medical aid and medical error. The authors propose a new approach to assessing medical error that should not be deemed as wrong actions of medical staff. Having analyzed forensic medical examinations carried out in Primorsky Krai Regional Bureau of Forensics in 2002—2006 with regard to improper execution of medical staff's (obstetricians and gynecologists, surgeons and emergency medical personnel) duties, they set out the reasons for medical errors to occur during obstetric-gynecologic and surgery procedures. The paper provides examples of forensic assessment of urgent situations occurred during such procedures.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 64—67.

УДК 618.2-06:616-003.264]-078

Р.В. Станкевич, В.Б. Туркутюков, Л.Н. Чалдина

ВИДОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА *CANDIDA* ПРИ КАНДИДОЗНОМ ВУЛЬВОВАГИНОЗЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Медицинский центр «Асклепий» (г. Владивосток),
ЦГСЭН УВД Приморского края (г. Владивосток)

Ключевые слова: вульвовагинозы, беременные, кандиды.

Изменение состава и количества микрофлоры влагалища во время беременности может приводить к проникновению микроорганизмов (интраплацентарно или гематогенно) в амниотическую жидкость, вызывая амниониты или хориоамниониты, способствовать развитию вагинита, эндоцервицита, а также приводить к прерыванию беременности и преждевременным родам. В послеродовом периоде дисбиоз влагалища может явиться источником серьезных осложнений у родильниц. Кроме того, микрофлора шейки матки и влагалища является источником микрофлоры новорожденного, которую он приобретает при прохождении по родовым путям [1, 4].

Бактериальный вагиноз и урогенитальный кандидоз у беременных являются факторами риска ряда патологических состояний: угроза прерывания беременности при бактериальном вагинозе возрастает в 4,7 раза, а при урогенитальном кандидозе — в 3,8 раза по сравнению с женщинами с нормоценозом. Об этом свидетельствуют и результаты эпидемиологических исследований, согласно которым 28–40% пациенток акушерско-гинекологических клиник страдают вагинитами [2, 11, 9], причем такие формы вульвовагинальной инфекции, как бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, трихомонадный вагинит составляют 90% всех случаев вагинитов [10].

Данные эпидемиологических исследований, проведенных в европейских странах, свидетельствуют, что распространенность кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза составляет там 20–35 и 12–20% соответственно [7–9]. В США лидирующее место занимает бактериальный вагиноз, на долю которого приходится 40–50% всех вульвовагинитов [11].

В последнее десятилетие характерной чертой инфекций является полимикробность, в результате чего утрачивается их специфичность (инкубационный период, клинические особенности). Наличие смешанных форм может затруднить диагностику и лечение заболевания. В случае нераспознанной смешанной формы инфекции проводится неадекватная терапия, что обуславливает рост частоты рецидивов и реинфицирования. Это связано с тем, что большинство

штаммов *Candida krusei* и *Candida glabrata* природно резистентны к флуконазолу, а у *Candida albicans* отмечается появление приобретенной резистентности к данному препарату [5]. Так, среди штаммов *Candida* spp., выделенных в 40 микробиологических лабораториях 26 стран, резистентность *C. albicans* к флуконазолу составляла 0,8% [6].

Нами были обследованы 173 женщины в возрасте от 19 до 39 лет, средний возраст — $25,7 \pm 1,9$ года (среди них 61 женщина в I триместре беременности). Для выделения грибов из патологических материалов использовали стандартные методики микробиологического исследования. После получения чистой дрожжевой культуры на агаре Сабуро проводили дальнейшую идентификацию с использованием агаризованной селективной среды (хромогенная среда CHROMagar, Becton Dickinson Microbiology Systems). Колонии *C. albicans* на этой среде окрашиваются в зеленый цвет, прочие дрожжевые грибы могут быть различной окраски. Параллельно использовали систему идентификации Auxacolor (BIO-RAD, Sanofi Diagnostics Pasteur), основанную на принципе утилизации сахаров (ассимиляция). Помимо этого использовали тест на образование герментативных (проростковых) трубок в бульоне на основе сердечно-мозгового экстракта, исследовали морфологию (образование гиф, псевдогиф, бластоконидий, хламидоспор, артроспор) на специальной среде (кукурузный агар с добавкой поверхностно-активного вещества «Твин-80»).

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой распространенности вульвовагинальной инфекции кандидозной этиологии во время беременности. Так, почти у каждой второй обследованной была обнаружена та или иная клиническая форма вульвовагинальной инфекции. При этом преобладающим, как и следовало ожидать, оказался кандидозный вульвовагинит. Преобладание данной инфекции у беременных в некоторой степени связано с изменением их контингента и, в частности, со значительным увеличением числа женщин с индуцированной беременностью, тяжелой экстрагенитальной патологией и невынашиванием в анамнезе [3].

Виды *Candida* spp. распределились в следующем порядке: *C. albicans* — 79,5%, *C. tropicalis* — 11,4%, *C. krusei* — 7,6% и *C. pseudotropicalis* — 1,5%. Такое ранговое положение видового состава было характерно для кандидозных вульвовагинитов у беременных и небеременных. Однако если у беременных и небеременных чаще выявлялись штаммы *C. albicans*, то вид *C. tropicalis* в два раза чаще выявлялся у небеременных женщин. Близкой была частота обнаружения штаммов *C. krusei* и *C. pseudotropicalis* в обеих группах обследованных (табл. 1).

Штаммы грибов выделялись как в моноформе, так и в ассоциации с другими микроорганизмами. Соотношение выделенных штаммов *Candida* spp. в виде монокультур и ассоциаций с бактериями или вирусами находилось в идентичной пропорции. Так,

у беременных и небеременных в монокультуре кандиды выделялись в 71,4 и 76,4%, а в ассоциации – в 28,6 и 23,6% соответственно. В монокультуре у беременных были обнаружены (в порядке убывания частоты) штаммы *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. pseudotropicalis*, а у небеременных – *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. pseudotropicalis* (табл. 2).

В то же время участие различных видов кандид в ассоциациях с другими бактериями или вирусами в изученных группах женщин различалось. Так, штаммы *C. albicans* и *C. tropicalis* выявлялись в ассоциациях с одинаковой частотой в обеих группах, не выявлялся *C. pseudotropicalis*. В отличие от видового состава монокультур в биоценозе возбудителей были обнаружены штаммы *C. krusei*. Этот факт интересен тем, что данный вид грибов обладает исходной устойчивостью к флуконазолу.

Таким образом, обнаружение *Candida* spp. в составе вагинальной микрофлоры не всегда позволяет дать объективную оценку состояния микробиотоза урогенитального тракта, а также решить вопрос о необходимости проведения этиотропной терапии. В настоящем исследовании установлено, что при вульвовагинальном кандидозе у беременных спектр выделяемых дрожжевых грибов рода *Candida* при моноинфекциях представлен доминирующим видом *C. albicans* и значительно реже встречаемыми *C. tropicalis* и *C. pseudotropicalis*. В 28,6% случаев у беременных с кандидозным вульвовагинитом диагностируются ассоциации микроорганизмов, что может затруднить диагностику и лечение заболевания. Обнаружение при видовой расшифровке возбудителей вульвовагинитов представителей рода *Candida* spp., а в особенности штаммов *C. krusei*, у которых описана исходная устойчивость к флуконазолу, требует обязательной оценки их чувствительности к противогрибковым препаратам. Такой подход может гарантировать успешное лечение и предотвратить рост частоты рецидивов и реинфицирования.

Литература

1. Акопян Т.Э. // *Акушерство и гинекология*. – 1996. – № 6. – С. 3–5.
2. Акопян Т.Э., Фурсова С.А., Анкирская А.С. и др. // *Мед.-фарм. вестник*. – 1996. – № 7–8. – С. 34–36.
3. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воробьева С.Д. *Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии*. – М., 1996.
4. Кира Е.Ф. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 1998. – Спец. выпуск. – С. 82.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. *Кандидоз*. – М.: Триада-Х, 2001.
6. Meis J., Petrou M., Bile J. et al. // *Diagnostic Microbiol. and Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 36. – P. 215–223.
7. Jane B., Henriksen T.B., Davidsen U., Secher N.J. // *J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 14, Suppl. 2. – P. 56–59.

Таблица 1

Видовая характеристика выделенных штаммов *Candida* spp. у женщин с урогенитальной патологией

Вид	Частота обнаружения			
	беременные (n=42)		небеременные (n=89)	
	абс.	%	абс.	%
<i>C. albicans</i>	35	83,7±3,5	69	77,5±2,8
<i>C. tropicalis</i>	3	6,9±1,2	12	13,5±1,3
<i>C. pseudotropicalis</i>	1	2,5±0,6	1	1,1±0,9
<i>C. krusei</i>	3	6,9±1,1	7	7,9±1,5

Таблица 2

Видовая характеристика монокультур *Candida* spp. и их доля в ассоциациях с иными микроорганизмами

Вид	Частота обнаружения			
	беременные (n=42)		небеременные (n=89)	
	абс.	%	абс.	%
Монокультуры				
<i>C. albicans</i>	27	64,3±2,1	53	59,6±3,2
<i>C. tropicalis</i>	2	4,8±0,7	10	11,2±1,5
<i>C. pseudotropicalis</i>	1	2,4±0,2	1	1,1±0,3
<i>C. krusei</i>	–	–	4	4,4±0,7
Ассоциации				
<i>C. albicans</i> +	8	18,9±1,4	16	18,2±1,1
<i>C. tropicalis</i> +	1	2,4±0,2	2	2,2±0,6
<i>C. pseudotropicalis</i> +	–	–	–	–
<i>C. krusei</i> +	3	7,2±0,9	3	3,3±0,8

8. Hay P.E., Morgan D.J., Ison C.A. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1994. – Vol. 101, No. 12. – P. 1048–1053.
9. Robert I.J. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Vol. 102, No. 2. – P. 92–94.
10. Sobel J.D. // *Med. Clin. North Amer.* – 1990. – Vol. 74, No. 6. – P. 1573–1601.
11. Kent H.L. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 165, No. 4. – P. 1168–1176.

Поступила в редакцию 30.01.2006.

CANDIDA SPECIES DESCRIPTION IN CASE OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS IN PREGNANCY

R.V. Stankevich, V.B. Turkutuyukov, L.N. Chaldina
 Vladivostok State Medical University, Medical Centre "Asclepi",
 TsGSEN DIA of Primorsky Krai (Vladivostok)
 Summary – Studying the *Candida* spp. species characteristics and vulvovaginal candidiasis in pregnancy is of current importance today. This paper reveals the features of etiological structure of urogenital tract pathogenic organisms (*C. albicans*-dominated ones) and provides records of *C. tropicalis*, *C. krusei* and *C. pseudotropicalis*. As reported, the fungi strains are observed in monoform and in association with other microorganisms. Unlike the other species, *C. pseudotropicalis* organisms are not found in aggregations.

УДК 613.292:[547.918:593.96]:[591.465.31:599.323.4

*В.Г. Зенкина, В.С. Каредина, О.А. Солодкова,
Т.Н. Слуцкая, А.Л. Юферева*

МОРФОЛОГИЯ ЯИЧНИКОВ АНДРОГЕНИЗИРОВАННЫХ КРЫС НА ФОНЕ ПРИЕМА ЭКСТРАКТА ИЗ КУКУМАРИИ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: яичник, эстральный цикл, андрогены, кукумария.

В повседневной работе врача-репродуктолога часто встречаются ситуации, когда изменения, характерные для старения репродуктивной системы, наблюдаются гораздо раньше, чем в среднем в популяции. К ним можно отнести хронический воспалительный процесс в малом тазу, различную эндокринологическую патологию, группу заболеваний, объединенных под общим названием «синдром поликистозных яичников», преждевременное истощение и резистентность гонад, при которых повышается интенсивность атрезии фолликулов разных стадий развития [1–4, 14, 15]. Применение различных химиотерапевтических препаратов для лечения вышеуказанных состояний не всегда оправданно. В настоящее время, с развитием натуротерапии, все большее значение приобретают препараты природного происхождения. Биологически активные вещества голотурий проявляют широкий спектр фармакологического действия [6, 7, 9, 11–13]. В связи с этим морфофункциональные изменения яичников при воздействии биологически активных веществ морских гидробионтов на фоне длительного гормонального расстройства представляют, по нашему мнению, значительный интерес.

Целью данной работы послужил анализ морфологии яичников андрогенизированных крыс при введении в рацион животных экстракта из кукумарии японской (ЭКЯ).

Эксперимент выполнялся на нелинейных белых крысах-самках, которых разделили на две группы:

- 1) крысы в возрасте 3,5 месяца, которым в неонатальном периоде проводили андрогенизацию путем подкожного введения 25 мкг тестостерона пропионата на 2-е сутки жизни (модель Э.М. Китаева [10]);
- 2) неонатально андрогенизированные самки, получавшие наряду с обычным кормом ЭКЯ в дозе 0,03 мл/кг с 1,5 до 3,5 месяца жизни.

Объект исследования — яичники 20 экспериментальных и 15 интактных (контроль) крыс, содержащихся в условиях одного вивария при обычном световом и температурном режимах. Кормление ЭКЯ осуществлялось в осенне-зимний период. На протяжении 2-го месяца эксперимента оценивали функциональное состояние яичников путем изучения эстрального цикла. В течение 20 дней подряд брали влагалищные мазки у крыс в опытной и контрольной группах с последующей окраской по Романовскому—

Гимза. В эксперименте использовали пищевую добавку ТИПРО-центра (г. Владивосток) «Тингол-2» — спиртовой ЭКЯ, содержащий тритерпеновые гликозиды не менее 550 мкг/см³.

Крыс забивали в утренние часы под легким эфирным наркозом методом декапитации (согласно правилам обращения с экспериментальными животными). Правый и левый яичники извлекали, фиксировали в жидкости Буэна в течение 24 часов с последующим обезвоживанием в спиртах и заливкой в парафин. На санном микротоме получали серийные срезы толщиной 10 мкм. Для оценки количественных показателей брали каждый пятый срез. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили обзорное изучение структур органа. Подсчитывали среднее число примордиальных, растущих, преовуляторных и атретических фолликулов (в I–II стадии атрезии), желтых тел, общее число генеративных элементов, соотношение между числом растущих и атретических фолликулов, диаметр атретических фолликулов и желтых тел. Подсчет производили по всей поверхности среза. Примордиальные фолликулы учитывали в каждом 10-м срезе (и результат умножали на 10), растущие и атретические фолликулы — в каждом 5-м срезе (и результат умножали на 5). Зрелые фолликулы подсчитывали только в тех срезах, где они имели все структурные элементы, включая полноценную яйцеклетку с ядром и ядрышком. Желтые тела фиксировали в срединном срезе [5]. Морфометрию структурных элементов яичников осуществляли с помощью окуляр-микрометра (увеличение 15×20).

К моменту рождения в яичниках млекопитающих завершаются процессы формирования примордиальных фолликулов. На стадии диктиотены прекращается рост овоцита. В дальнейшем до момента полового созревания у животных в первичных фолликулах идет малый рост, который характеризуется накоплением питательных веществ и подготовкой первичных фолликулов к стадии большого роста. Именно в этот период возможно развитие гормонального дисбаланса в результате воздействия различных факторов, таких как тяжелые инфекции, интоксикации, гипоксия, гормональные препараты и т.д. [4, 8, 14, 15]. В соответствии с этим тестостерон, введенный крысам на 2-е сутки после рождения, вызывает, по нашим данным, достоверное уменьшение массы гонад и изменение их гистофизиологии на длительный период времени.

Обзорное изучение препаратов показало, что корковое вещество яичников редуцировалось (по сравнению с контролем). На серийных срезах общее число генеративных элементов было значительно снижено. При этом достоверно уменьшалось количество растущих и зрелых примордиальных фолликулов, а также желтых тел. Многие фолликулы уже на стадии примордиальных имели признаки атрезии. Их гибель начиналась с гибели яйцеклетки, ядро которой сморщивалось. Фолликулярные клетки сначала сохраняли целостность, затем исчезали. Чувствительными к действию препарата оказывались и растущие многослойные фолликулы

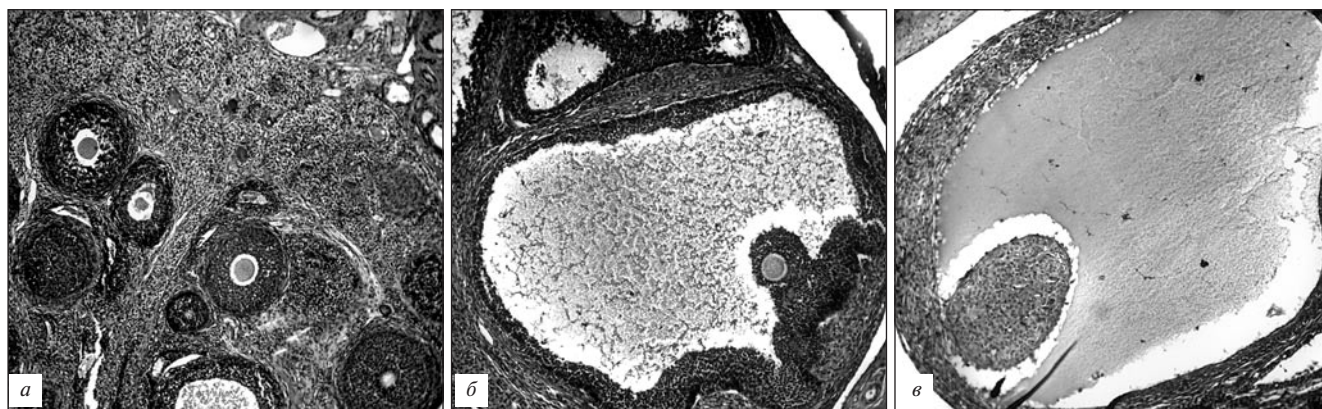


Рис. 1. Морфология яичников андрогенизированных животных.

а – растущие фолликулы с признаками деструкции у неонатально андрогенизированных животных; *б* – фолликулярная киста в яичнике андрогенизированного животного после введения в рацион ЭКЯ; *в* – киста желтого тела в яичнике андрогенизированного животного после введения в рацион ЭКЯ. Окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$.

(рис. 1, а). Количество их достоверно снижалось по сравнению с контролем, причем основная масса находилась на стадии преантральных, количество же полостных форм составляло около 7%. На этом фоне во многих вторичных фолликулах отмечалась массовая гибель фолликулярного эпителия, утолщение блестящей оболочки, дезорганизация гранулезы и внутренней текальной оболочки. На препаратах, окрашенных метиленовым синим, определялись конденсация хроматина, выраженная фрагментация ядер фолликулоцитов. В цитоплазме клеток регистрировалось большое количество инвагинаций, а в некоторых участках формировались апоптотные тельца. Все эти процессы характеризуют разные стадии апоптоза в фолликулярном эпителии, которые хорошо контурировались на фоне дополнительной андрогенизации. Количество атретических фолликулов у неонатально андрогенизированных животных было достоверно выше, чем в контроле. Соотношение растущих и атретических фолликулов в данной группе животных составило 0,18 (в 2,5 раза меньше контрольных цифр). Зрелых, окончательно сформированных фолликулов в яичниках самок мы не обнаружили. На срединных срезах выявлены желтые тела (3–4 на один яичник), имевшие вид островков среди интерстициальной ткани. Данные структуры, по нашему мнению, не являются полноценными желтыми телами, а имитируют их, так как мы не нашли последовательных стадий развития желтых тел на препаратах, а также отсутствовали преовуляторные фолликулы, являющиеся их предшественниками. Таким образом, введение андрогенов крысам в раннем неонатальном периоде вызывало длительные нарушения роста и созревания фолликулов, отсутствие овуляции, а также гипертрофию стромы гонад с очагами лютеинизации.

Яичники андрогенизированных животных, получавшие ЭКЯ, характеризовались также достоверно меньшим числом примордиальных фолликулов. То же можно сказать и в отношении других структурных элементов гонад (табл.).

В этой группе животных недостоверно увеличилось количество растущих фолликулов, возросло

в несколько раз число полостных и, следовательно, изменялось соотношение непустых и антральных фолликулов. Среди пузырчатых фолликулов встречались зрелые, но большинство из них имели признаки деструкции и лютеинизации. На препаратах были видны фолликулярные кисты (рис. 1, б).

У животных, получавших ЭКЯ, наблюдалось достоверное уменьшение количества атретических фолликулов, а соотношение растущих и атретических форм увеличивалось по сравнению с крысами, не получавшими пищевую добавку, до 0,35. На срединном срезе гонад контурировались мелкие желтые тела, появлялись кисты (рис. 1, в). Вероятно, мелкие желтые тела – это не что иное, как очаги гиперплазированной и лютеинизированной межтучной ткани (стромальный текоматоз), так как полноценных овуляторных фолликулов мы не наблюдали и желтые тела в стадии васкуляризации тоже отсутствовали. Размер кист колебался от 950 до 1200 мкм. Структура их была неоднородна, на одном из полюсов сохранялся островок лютеинизированной ткани. Общее число генеративных элементов составляло $1749,0 \pm 85,15$ (табл.).

У экспериментальных неонатально андрогенизированных животных, которым в рацион вводили ЭКЯ, наблюдались неоднозначные результаты. С одной стороны, мы добились увеличения количества растущих фолликулов, появления полостных форм, а также уменьшения числа атретических элементов. С другой стороны, на фоне этого кажущегося благополучия происходила чрезмерная стероидоподобная стимуляция гонад с образованием фолликулярных кист и кист желтых тел. Также мы наблюдали очаги гиперплазии межтучной ткани с появлением в ней групп гипертрофированных эпителиоидных клеток, формировавших участки текоматоза вне связи с фолликулами. Текоматозные очаги, в свою очередь, обладают высокой андрогенпродуцирующей активностью, что усугубляет дисбаланс стероидных гормонов в органе. По литературным данным, в патогенезе развития ретенционных кист яичников определенную роль играет воспалительный процесс и дисбаланс стероидных гормонов

Таблица

Количество генеративных элементов в яичниках андрогенизированных животных, $M \pm m$

Показатель	Экспериментальная группа	
	тестостерон	тестостерон+ЭКЯ
Примордиальные фолликулы	1080,0±75,3	1110,0±91,7
Растущие фолликулы	120,2±11,1	160,3±17,3
неполостные	112,1±10,1	120,5±12,8
полостные	8,1±0,8	40,3±4,1
Зрелые фолликулы	0	1,2±0,1
Атретичные фолликулы	665,4±25,7	475,6±28,9
Растущие/атретичные фолликулы	0,18	0,34
Желтые тела	3,3±0,6	3,2±0,1
Общее количество генеративных элементов	1868,1±71,7	1749,2±85,2

[4, 8, 15]. Оофорит в данном случае практически невозможен. По данным А.С. Антонова и др., тритерпеновые гликозиды кукумарии обладают кортикостероидоподобным действием и оказывают противовоспалительный эффект [11–13]. Также имеются сведения о модифицирующем влиянии глюкокортикоидов на ароматазную активность фолликулярных клеток. Установлено как угнетающее действие, так и способность изменять ответ фолликулов на гонадотропный стимул [12]. За счет же каких механизмов биологически активные вещества морских гидробионтов усугубляют влияние андрогенов? Возможно, ЭКЯ усиливает действие текального организатора в клетках фолликулярного эпителия, что, в свою очередь, способствует гипертрофии соединительно-тканной оболочки фолликула. Андрогены теки фолликула в дополнение к внефолликулярному синтезу тестостерона из очагов текоматоза при повышенном уровне данных гормонов блокируют процесс ароматизации в клетках гранулезы. В дальнейшем относительно недостаточное количество эстрогенов по принципу обратной связи не вызывает овуляторного пика тропных гормонов, приводя к кистозной атрезии фолликула или лютеинизации. Также известно, что в тканях кукумарии имеются различные стероидные гормоны и гормоноподобные вещества, которые регулируют созревание и функцию половых желез, влияют на обмен веществ и активизируют деятельность ферментных систем [7, 11].

Таким образом, биологически активные вещества ЭКЯ обладают однонаправленным действием на структуры яичников, главным образом на атретичные фолликулы. Следовательно, ЭКЯ может быть использован в гинекологии в качестве биологически активной добавки в лечении заболеваний, сопровождающихся усиленной гибелью фолликулярного аппарата. Однако, учитывая возможность образования фолликулярных кист и кист желтого тела, необходимым условием применения данных пищевых добавок является определение исходного уровня стероидных гормонов.

Литература

1. Амстиславский С.Я., Ерошенко В.П. // Онтогенез. – 2000. – Т. 31, № 3. – С. 165–177.
2. Боровая Т.Г., Волкова О.В. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – Т. 120, № 8. – С. 188–191.
3. Волкова О.В., Боровая Т.Г., Диденко Л.В. // Морфология. – 1999. – № 1. – С. 38–42.
4. Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А. // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 4. – С. 38–41.
5. Гольдберг Т.Д., Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Смирнова М.Е. // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 1996. – Т. 122, № 11. – С. 571–573.
6. Ильичева Т.Н., Проняева Т.Р., Шульц Э.Э. и др. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2001. – № 2. – С. 53–56.
7. Исай С.В., Ключникова Н.Ф., Ключников М.Т. // Биологические аспекты животноводства Дальнего Востока : сб. научных трудов Дальневосточного научно-исследовательского ин-та сельского хозяйства. – Хабаровск, 1999. – С. 49–54.
8. Литвинова Л.Б. // Физиол. журн. (Украина). – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 93–99.
9. Масленникова В.Н., Куликова С.Е. // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины : тезисы докладов IV Тихоокеанской научно-практической конф. – Владивосток, 2003. – С. 8–9.
10. Никитин А.И., Кутаев Э.М. // Арх. анатомии, гистол. и эмбриол. – 1987. – Т. 93, № 7. – С. 69–78.
11. Antonov A.S., Kalinovskiy A.I., Stonik V.A. // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39. – P. 3807–3808.
12. Avilov S.A., Drozdova O.V., Kalinin V.I. et al. // Can. J. Chem. – 1998. – Vol. 76. – P. 137–141.
13. Avilov S.A., Kalinovskiy A.I., Stonik V.A. et al. // J. Nat. Prod. (Lloydia). – 1997. – Vol. 60. – P. 808–810.
14. Buckov A.G., Hafne A.L., C. Yding Andersen, Tverdal A. // Reprod. Pomest. Anim. – 2000. – Vol.35, No. 1. – P. 7.
15. Pinila L., Gonzalez L.C., Gaytan F. et al. // Reproduction. – 2001. – Vol. 121, No. 6. – P. 915–924.

Поступила в редакцию 17.09.2007.

OVARY MORPHOLOGY IN ANDROGENIZED RATS WHEN TAKING CUCUMARIA-CONTAINING EXTRACT
V.G. Zenkina, V.S. Karedina, O.A. Solodkova, T.N. Slutskaya, A.L. Yufereva

Vladivostok State Medical University

Summary – The authors carried out experiments on rats and studied features of ovary morphology during long-term hormonal background disorders and under the action of biologically active substances of Cucumaria japonica. Introduction of androgens in rat's early neonatal period caused long-term estrous cycle disorders and resulted in worsening processes of follicle growth and maturation, mass atresia of follicles, as well as anovulation and stromal hypertrophy of gonads with luteinization foci. Intake of Cucumaria japonica-containing extract did not have an effect on structural and functional changes in organs: the number of cavity follicles increased very slightly, the number of atretic follicles somewhat decreased, but there were follicular and corpus luteum cysts.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 70–72.

УДК 616.22-006.6-073.96

С.Л. Фомина, Г.Т. Обыденников, Е.Н. Кабанов

ДИАГНОСТИКА РАКА ГОРТАНИ МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДЕРМОГРАФИИ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: рак гортани, диагностика, компьютерная дермография.

В последние годы отмечается рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Рак гортани лидирует в онкологической патологии органов головы и шеи и составляет у взрослых от 1 до 7% всех злокачественных опухолей. Среди лиц наиболее трудоспособного возраста (от 30 до 60 лет) он занимает 7-е место после рака легкого, рака желудка и молочной железы, злокачественных опухолей кожи, новообразований лимфатической и кровеносной систем [5, 10, 11].

По данным ряда авторов, отмечается рост заболеваемости раком гортани, а по приросту смертности он вышел на одно из первых мест среди злокачественных опухолей. Так, В.И. Чиссов и др. [10, 11] указывали, что в Российской Федерации в 2001 г. рак гортани впервые был диагностирован у 6 725 человек, что составило 5,74 на 100 000 населения. В структуре онкологической заболеваемости эта опухоль занимала 3,2%, из которых на I и II стадии патологического процесса пришлось 32,4%, на III стадию – 49%, и на IV стадию – 15,5% случаев (стадия не установлена в 3,1% случаев). Летальность на первом году с момента установления диагноза доходила до 32,7%. Подобная ситуация наблюдалась и за рубежом: 5% всех вновь диагностированных злокачественных новообразований в Европе и США относились к раку гортани [13].

Характеризуя гистологическую структуру опухоли, можно отметить, что на плоскоклеточный ороговевающий рак приходится от 71 до 75,5% наблюдений, на плоскоклеточный неороговевающий рак – от 18,7 до 28% и на другие виды рака – 5,8%. У большинства больных (67%) регистрируется экзофитно-эндофитный рост опухоли, реже (23%) – экзофитный, и еще реже (10%) – эндофитный рост. Независимо от характера роста в 30% случаев наблюдается изъязвление новообразования.

Рак гортани продолжает оставаться заболеванием, достаточно трудным для диагностики. Более 60% новообразований данной локализации выявляются в III–IV стадии процесса, что, несомненно, сказывается на результатах лечения и прогнозе. Диагностика здесь может быть затруднена из-за анатомических особенностей: у ряда больных удлинена створчатая надгортанника, а его лепесток свернут в полутрубку и резко запрокинут, что часто встречается у детей и

лиц молодого возраста. Диагностику также затрудняют изменения при выраженном остеохондрозе шейного отдела позвоночника, препятствующие разгибанию головы у пациентов среднего и пожилого возраста, что создает трудности даже при проведении прямой ларингоскопии жестким эндоскопом под наркозом.

Кроме того, для подтверждения онкологического диагноза необходима биопсия, выполнение которой также может быть весьма сложным, особенно при поражении среднего и нижнего этажей гортани, а у ряда больных в силу указанных причин – и невозможным через естественные пути даже под наркозом, что является показанием к наложению ларингофиссуры. В редких случаях при явной клинической картине опухолевого поражения не удается получить гистологического подтверждения диагноза, что также неблагоприятно сказывается на лечебной тактике и прогнозе. Именно этим, а также слабой онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети и поздней обращаемостью пациентов за помощью можно объяснить сложившуюся ситуацию с диагностикой и лечением рака гортани [1, 2, 4–6, 10, 11, 14]. Все вышеизложенное обосновывает актуальность дальнейших исследований по поиску новых и совершенствованию имеющихся методов диагностики опухолей этой локализации. С целью повышения эффективности диагностики рака гортани нами предложен метод компьютерной дермографии.

Компьютерная дермография является новым и перспективным методом мониторинга здоровья. Компьютерный дермограф был разработан и внедрен в практику в 1987 г. В отличие от известных способов, основанных на использовании биологически активных точек и каналов, компьютерная дермография базируется на принципах сегментарного строения нервной системы. В их основе лежат фундаментальные исследования по функциональной картографии кожной поверхности тела человека. Разработана математическая модель пространственно-временной организации общей топографии кожи, заложены концепции представления тела в виде сегментарной матрицы.

При компьютерной дермографии органы представлены как обширное поле вегетативных рефлексов, здесь «план строения внутренних органов» совмещен с «планом строения тела». Такое совмещение основано на объединении потоков информации с висцеральных и соматических рецепторов на одних и тех же нейронах. Таким образом, полученная в результате функционального картирования кожи «сегментарная матрица» отражает в себе все основные принципы висцеросоматической интеграции в центральной нервной системе [3, 8, 12].

С 1991 г. компьютерная дермография была разрешена к использованию Министерством здравоохранения Российской Федерации. Ранее были проведены

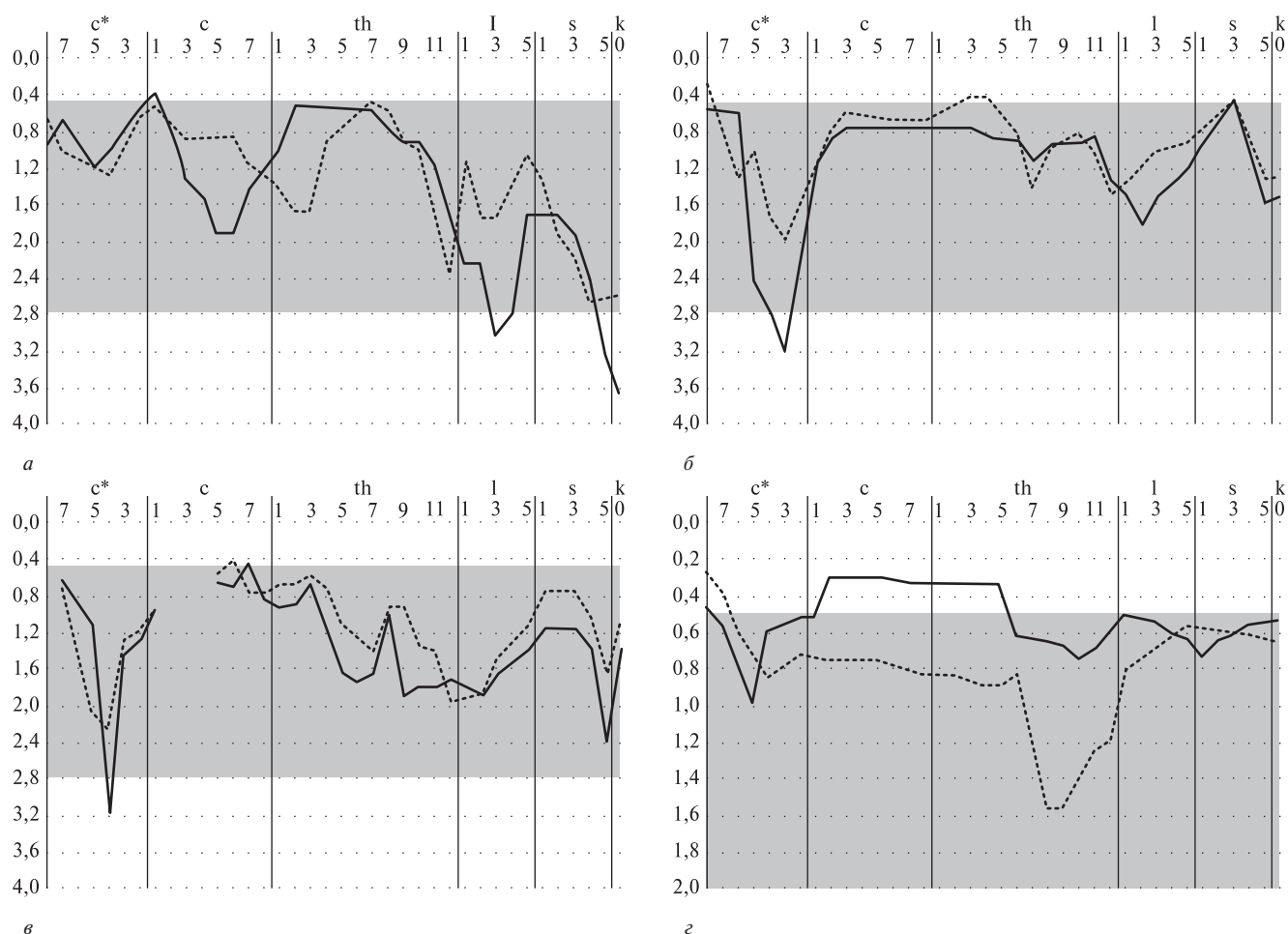


Рис. 1. Пациент А., 64 лет. Рак гортани, T₃N₀M₀.

а – график f_3 , режим 4: синхронизация графиков f_1, f_3, f_4 и f_5-3 в сегментах C*4, 5; *б* – график f_4 режим 4: синхронизация графиков f_1, f_3, f_4 и f_5-3 в сегментах C*4, 5; *в* – график f_5-3 , режим 4: синхронизация графиков f_1, f_3, f_4 и f_5-3 в сегментах C*4, 5; *г* – график f_1 , режим 4: синхронизация графиков f_1, f_3, f_4 и f_5-3 в сегментах C*4, 5.

исследования по оценке экспериментальной и клинической значимости компьютерной дермографии, что также способствовало расширению картирования кожи и внесению дополнений в сегментарную матрицу [9].

Обследовано 63 человека с опухолями гортани: 42 – плоскоклеточный ороговевающий рак, 18 – плоскоклеточный неороговевающий рак, 2 – малигнизированный папилломатоз, 1 – фибросаркома. При компьютерной дермографии наблюдались отклонения в режиме 1 (характеризует парасимпатическую систему и привязку к органам) и в режиме 4 (желудочно-кишечный тракт). Так, в 1-м режиме в сегментах C5, C6, C7 (шейные позвонки) наблюдалась синхронизация графиков f_5-2 и f_5-3 (характеризуют эпителиальную выстилку органа и в норме расположены параллельно друг другу, а их слияние свидетельствует об онкологической направленности процесса).

В 4-м режиме в сегментах C*4 и C*5 (характеризуют представительство в коре головного мозга) отмечалась стойкая синхронизация графиков f_1, f_2, f_3, f_4 и f_5-3 (рис. 1), которые отражают соответственно

мышечный (f_1), артериальный (f_2), венозный (f_3) тонус, склеротом нейротом (f_4). В норме графики идут параллельно, а их синхронизация соответствует онкологической направленности процесса (причем отклонение f_1 вниз соответствует стенозу гортани) [3, 8].

Из 63 обследуемых больных диагноз рака гортани был подтвержден при компьютерной дермографии у 62. Исключение составила одна пациентка с гипертрофическим ларингитом и лейкоплакией истинной голосовой складки, у которой гистологически был диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак *in situ*, а при компьютерной дермографии была получена картина хронического гипертрофического ларингита: в 4-м и 5-м (почечном) режимах отклонение графиков f_1, f_2, f_3 в сегментах C8 и Th1, 2, 3. В норме они имеют форму правильных синхронных кривых, причем f_1 выше f_2 , и f_3 , а f_2 выше f_3 . «Физиологический коридор» – расстояние между графиками f_1, f_2, f_3 – для f_1 равен 0,5–2,5 ед., для f_2 – 0,5–1 ед., для f_3 – до 2,5 ед. Снижение f_1, f_2, f_3 свидетельствует о нарушении функции гортани. Чаще наблюдались отклонения f_2 в сегментах C8 и Th1,

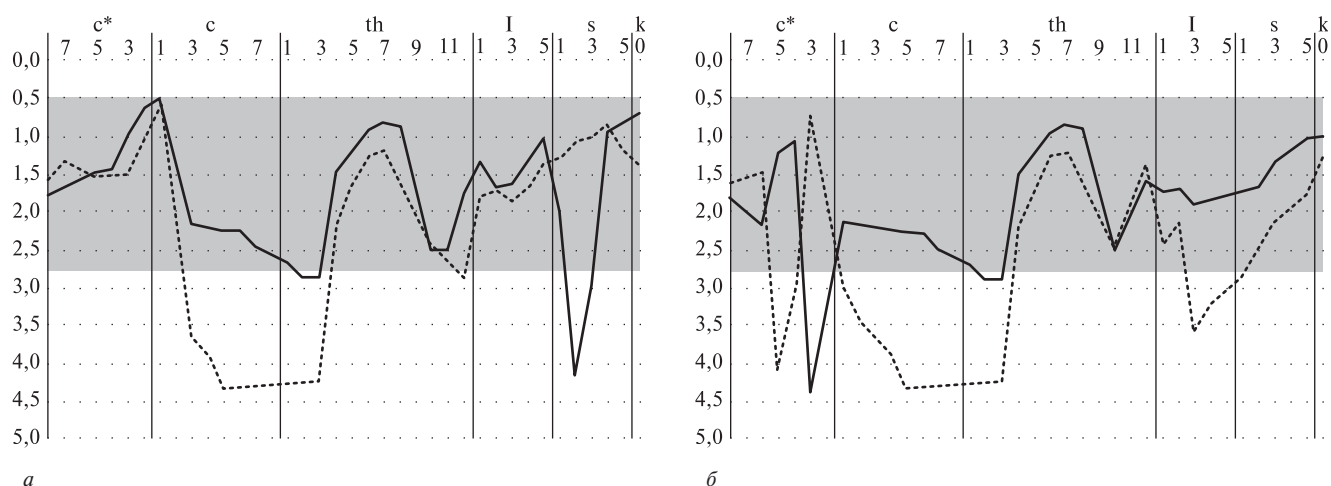


Рис. 2. Пациентка К., 29 лет. Рак гортани, T₁N₀M₀.

а – режим 4: отклонение f3 до 4,3 ед. (норма до 2,5 ед.) в сегментах C8 и Th1, 2, 3; б – режим 5: отклонение f3 до 4,3 ед. (норма до 2,5 ед.) в сегментах C8 и Th1, 2, 3.

2, 3 в 4-м и 5-м режимах. Появление f1 внизу говорит о фазе альтерации (кашель, першение в горле), а рассогласование f2 и f3 – большая артериовенозная разница (больше чем 1,5 ед.) – говорят об активном воспалении. Появление f3 внизу, при практически нормальном f2, указывает на венозный застой (рис. 2).

Подводя итоги и проанализировав результаты обследований, можно с уверенностью утверждать, что компьютерная дермография как функциональный метод исследований несет ценную информацию и может использоваться для диагностики рака гортани. По нашим данным, информативность компьютерной дермографии здесь доходит до 98%.

Литература

1. Герсейн Н.В. Расторгуев Е.Р. Селяк В.В. // Иммунобактериология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 1. – С. 34–41.
2. Кулагин Р.Н., Петров С.В., Цыплаков Д.Э. // Актуальные проблемы морфологии : материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 70 летию Красноярского края. – Красноярск, 2004. – С. 148–150.
3. Методическая разработка по применению «Компьютерного дермографа КД-01 в клинической практике» / Г.А. Шабанов, В.Т. Соломонов, Ю.В. Пономарев, Е.В. Пегова. – Владивосток, 1990.
4. Огольцова Е.С., Матякин Е.Г. Диагностические и тактические ошибки при раке гортани. – М. : Медицина, 1989.
5. Ольшанский В.О. Решетов В.И. Новожилова Е.Н. Дворниченко В.В. // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 5. – С. 4–7.
6. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М. : Медицина, 1992.
7. Руководство по оториноларингологии / под ред. И.Б. Солдатов. – М. : Медицина, 1997.
8. Соломонов В.Т., Рыбченко А.А., Пономарев Ю.В.

Способ невоздействующего измерения и анализа биоэлектрической аномальности и устройство для его осуществления : международная заявка № PCT/SV89/00052 от 24.02.1989 г.

9. Фомина С.Л. Рольщиков И.М. Обыденников Г.Т. // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии. – 2004. – № 3. – С. 245–246.
10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Александрова Л.М. и др. // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 38–40.
11. Чиссов В.И. Старинский В.В. Петров Г.В. Злокачественные новообразования России в 2001 году. Заболеваемость и смертность. – М. : Медицина, 2003.
12. Шабанов Г.А. Рыбченко А.А. Мониторинг здоровья жителей Дальневосточного региона (концепция, технология, рекомендация). – Владивосток, 1998.
13. Gatimel G. // Int. J. Cancer. – 1999. – Vol. 50, No. 5. – P. 604–606.
14. Virgilijus U. Atlas of Laryngeal Diseases. – Vilnius : Mokslas, 1986.

Поступила в редакцию 15.05.2006.

DIAGNOSING LARYNX CANCER USING COMPUTER DERMOGRAPHY

S.L. Fomina, G.T. Obydennikov, E.N. Kabanov
Vladivostok State Medical University

Summary – Computer dermography allowed to examine 63 patients suffering from larynx cancer. The curve deviations were recorded in the 1st and 4th regimes. The graph synchronization f5–2 and f5–3 was observed in the 1st regime in segments C5, C6, C7. The stable graph synchronization f1, f2, f3, f4 and f5–3 was observed in the 4th regime in segments C*4 and C*5. The graph synchronization f5–3 was observed in the 4th regime in segments C5, C6, C7 with graphs f5–2 and f5–3 in the 1st regime in the same segments that corresponded to oncological character of the process. The larynx cancer was diagnosed in 62 cases. The authors came to a conclusion that the computer dermography, being the functional method of examination, could be very useful and important in diagnosing malignant tumors of larynx.

УДК 616.34-007.43-089.84-092

А.А. Григорюк, Ю.А. Кравицов, В.А. Ковалев,
А.М. Чейшвили

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО КЛЕЯ МК-7М В ХИРУРГИИ ГРЫЖ БРЮШНОЙ СТЕНКИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск)

Ключевые слова: вентральная грыжа, медицинский клей.

В настоящее время вентральная грыжа (ВГ) является распространенным хирургическим заболеванием, что связано с большим количеством операций, выполняемых на органах брюшной полости и малого таза. В стационарах Приморского края за год делается до 18 тысяч чревосечений (табл. 1). По данным И.Г. Лещенко [9], свыше 5% всех лапаротомий в течение первого года осложняются грыжами в области рубца. Таким образом, ежегодно число пациентов с вновь образовавшимися ВГ в Приморском крае в среднем составляет около 900 человек (табл. 2). Однако лишь небольшая часть этих больных (до 15%) обращается за помощью с целью устранения дефекта [12].

Этиологические факторы ВГ многообразны: в одних случаях возникновение дефекта в мышечно-апоневротическом слое является следствием ранних послеоперационных осложнений, в других – это дряблость и атрофия мышц, истончение и дегенерация апоневрозов и фасций. На третьем месте среди причин ВГ стоит техническое несовершенство операции. Сюда следует, например, отнести практику использования гинекологами для сшивания апоневроза и фасции кетгута, который рассасывается быстрее, чем образуется прочный апоневротический рубец [1, 7]. По данным М.С. Дерюгиной [5], после акушерско-гинекологических чревосечений образование ВГ наблюдается в 54% слу-

чаях. Имеет значение и нарушение анатомичности соединения слоев брюшной стенки из-за наложения либо слишком частых (что ухудшает кровоснабжение тканей), либо слишком редких швов (что приводит к недостаточно равномерному сопоставлению краев раны) [6, 12]. В связи с этим для улучшения результатов хирургического лечения ВГ актуален поиск новых пластических и шовных материалов.

Первые сообщения о клеящих свойствах алкил-2-цианакрилатов появилось в 1956 г. Были проведены обширные экспериментальные исследования по использованию цианакрилатного клея (ЦАК) в хирургии сосудов, кишечника, желудка, пищевода, паренхиматозных органов и др. [15]. Во время операций на брюшной стенке тканевые клеи применяли для фиксации аллотрансплантатов при закрытии грыжевого дефекта, лечении паховых грыж у детей и склеивания кожных ран [2, 4, 8, 10, 13]. Было доказано, что в количествах, используемых во время вмешательств, ЦАК не оказывает общетоксического, аллергизирующего и канцерогенного влияния. К недостаткам клеевых композиций на основе цианакрилатов относят гистотоксичность гомологов (метил- и этилцианакрилата), а также образование жесткой пленки при избытке клея [15].

Цель настоящей работы состояла в экспериментальном и клиническом обосновании возможности применения синтетического тканевого клея МК-7М в хирургии брюшной стенки для улучшения результатов оперативного лечения малых и средних ВГ.

Эксперимент был проведен на 90 белых нелинейных крысах весом 150–170 г (срок наблюдения 6 месяцев). Модель ВГ создавали путем иссечения под тиопенталовым наркозом мышечно-апоневротического лоскута диаметром 1 см на передней брюшной стенке. Дефект закрывали тремя способами: 1) ушивание шелковыми узловыми швами (30 крыс); 2) пластика по Сапезко (30 крыс); 3) путем формирования шовно-клеевой дубликатуры (30 крыс).

Шовно-клеевую пластику начинали с наложения направляющего П-образного шва, при помощи которого формировали два лоскута (левый и правый).

Таблица 1

Количество операций, проведенных в Приморском крае на органах брюшной полости и малого таза с 2000 по 2005 г.

Операции	Кол-во по годам, абс.						Среднее кол-во
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
На органах брюшной полости	14439	15095	14521	14818	14172	13286	14389±256
Акушерско-гинекологические	196	231	145	154	158	153	173±14
Кесарево сечение	2908	3172	3342	3516	3825	4084	3474±176
Всего:	17543	18498	18008	18488	18155	17523	18036±177

Таблица 2

Количество вентральных грыж по Приморскому краю с 2000 по 2005 г.

Показатель	Кол-во по годам, абс.						Среднее кол-во
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Всего лапаротомий	17543	18498	18008	18488	18155	17523	18036±177
Кол-во ВГ при 5% осложнений	877	925	900	924	908	876	902±9

Таблица 3

Динамика прочности шва передней брюшной стенки в зависимости от сроков после операции

Срок после операции, сут.	Пневмопрессия, мм рт. ст. (M±m) ¹		
	1-я группа	2-я группа	3-группа
1	56,7±1,7	68,3±1,7	96,7±3,3
3	61,7±1,7	73,3±1,7	106,7±3,3
5	78,3±1,7	91,7±1,7	113,3±1,7
7	91,6±1,7	101,7±1,7	128,3±1,7
11	103,3±1,7	128,3±1,7	143,3±3,3
14	106,7±1,7	138,3±1,7	173,3±3,3
30	141,7±1,7	166,7±1,7	186,7±1,7
90	171,7±1,7	183,7±1,7	188,3±1,7
120	181,7±1,7	186,7±1,7	191,7±1,7
180	186,7±1,7	188,3±1,7	191,7±1,7

¹ Исходное давление в брюшной полости при пункционной манометрии у неоперированных животных (контроль) — 198,3±1,7 мм рт. ст.

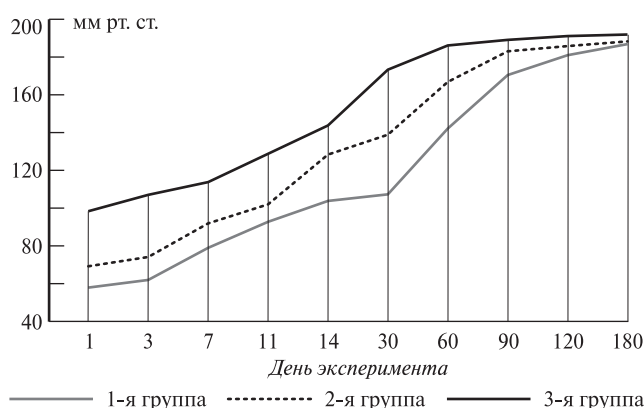


Рис. 1. Динамика прочности соединения при различных способах закрытия грыжевого дефекта.

Между лоскутами наносили тканевой клей МК-7М² и фиксировали на 30–60 с, одновременно завязывая второй ряд узловых швов.

Животных выводили из опыта на 1, 3, 5, 7, 11, 14, 30, 90, 120 и 180-е сутки с момента имплантации. Вырезали лоскут ткани, содержащий подкожную клетчатку, мышечную дубликатуру с тканевым клеем и брюшину. После фиксации в формалине из препарата по стандартной методике готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Проверку прочности закрытия дефекта передней брюшной стенки изучали методом пневмопрессии, которую выполняли при помощи системы, состоящей из пункционной иглы, соединительных трубок, груши и ртутного манометра, измеряющего давление в брюшной полости [3].

У всех животных 3-й группы операционная рана зажила первичным натяжением. Нагноение со стороны рубца наблюдали у 7 крыс: в 4 случаях (13,3%) после ушивания узловыми швами и в 3 (10%) после пластики по Сапежко. Сравнительное изучение про-

чности шовно-клеявого и шовных способов закрытия грыжевого дефекта методом пневмопрессии проводили в срок от 1 до 180 дней. Прочность соединения шва в 3-й группе в 1-е сутки оказалась выше, чем при обычных способах пластики на 40 мм рт. ст., и эта тенденция сохранялась до 30-го дня (табл. 3, рис. 1).

По данным морфологического исследования, в 1-е сутки вокруг масс клея развивалась экссудативная реакция по типу асептического серозного воспаления с появлением полинуклеарных лейкоцитов и незначительного количества лимфоцитов. На 3-и сутки после операции среди полинуклеаров и лимфоцитов регистрировалось большое количество фибробластов. К 5-м суткам в очаге формировалась молодая грануляционная ткань. К 7-м суткам число полинуклеарных лейкоцитов резко уменьшилось, а количество лимфоцитов увеличилось, что характерно для завершения воспалительного процесса и начала формирования рыхлой соединительной ткани. На 11-е сутки эксперимента при сохранении большого количества фибробластов в зоне аппликации клея оставались макрофаги, моноциты, лимфоциты и эозинофилы. Происходила коллагенизация стромы, появлялись сосуды пропульсивного типа. К 14-м суткам интерстициальная воспалительная инфильтрация (лимфоциты, моноциты и макрофаги) значительно редуцировалась, встречались единичные эозинофилы. К 30-му дню появились многоядерные гигантские клетки типа инородных тел, количество их достигало 2–3 в поле зрения, происходило запустевание сосудов, шел процесс уплотнения коллагеновых волокон (рис. 2, а). К 90-м суткам вокруг массы клея формировалась фиброзная капсула (рис. 2, б). К 120-м суткам наступала стадия окончательного разрешения воспалительной реакции с резким уменьшением числа клеточных форм, среди коллагеновых волокон оставались включения клея. К окончанию эксперимента, на 180-й день, клеточная инфильтрация не определялась, клей полностью замещался соединительной тканью, по структуре подобной апоневрозу.

В двух других группах животных на первом этапе восстановления рубца имело место асептическое воспаление с расширением сосудистой сети в области вмешательства, явлениями экссудации и лейкоцитарной инфильтрации уже через 2–3 часа после операции. Раньше других в большом количестве мигрировали нейтрофильные лейкоциты. К 7-м суткам, по мере уменьшения нейтрофильной инфильтрации, появлялись крупные одноядерные клетки (лимфоциты, моноциты и макрофаги). К 11-му дню стихали процессы, связанные с асептическим воспалением, спадала лейкоцитарная инфильтрация, на первый план выступали изменения фибробластического ряда с развитием процессов регенерации. К 30-м суткам свободные макрофаги переходили в состояние покоя. Юная соединительная ткань преобразовывалась в рубцовую.

² Клей МК-7М разработан в отделе медицинских полимеров Всесоюзного научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники Минздрава СССР в 1976 г. и разрешен к применению в клинической практике Комитетом по новой медицинской технике Минздрава 24.06.1982 г. [11].

После экспериментального исследования шовно-клеевой метод был апробирован в клинических условиях. В клинике детской хирургии ДВГМУ оперировано 17 детей в возрасте от 3 до 14 лет, из них 11 мальчиков (64,7%) и 6 девочек (35,3%). Преобладали наблюдения с малыми и средними грыжами.

В клинике у детей вмешательства с формированием шовно-клеевой дубликатуры по поводу ВГ выполнены в 5 случаях и по поводу сочетания грыж белой линии с диастазом прямых мышц живота или пупочными грыжами – в 12 случаях. После выделения ворот и обработки грыжевого содержимого лоскуты апоневроза захватывали зажимами за края и подшивали край левого лоскута к основанию правого лоскута изнутри П-образным швом. Далее край правого лоскута фиксировали редкими узловыми направляющими швами к основанию левого, но швы не завязывали. Поверхности, подлежащие склеиванию, протирали спиртовым тупфером и наносили тонким слоем клей МК-7М, затем прижимали правый лоскут к нижележащему, одновременно завязывая направляющие швы. В результате на месте грыжевых ворот получали участок удвоенного апоневроза, между слоями которого находились клеевые массы. Рану послойно ушивали и накладывали интрадермальный косметический шов.

Послеоперационный период у детей протекал гладко, каких-либо серьезных осложнений не отмечалось. Нагноений не было. Температурная реакция не превышала субфебрильных цифр и отмечалась лишь в первые двое суток после операций. Каких-либо клинических и лабораторных проявлений токсикоза при использовании тканевого клея не отмечено.

В клинике госпитальной хирургии ВГМУ прооперированы 15 женщин 39–64 лет, из них 4 – с пупочными грыжами и 11 – с ВГ. Согласно классификации В.Н. Янова [14], в 4 случаях отмечались грыжи маленьких размеров и в 11 – средние. Все женщины страдали ожирением II–III степени, которое во всех наблюдениях сочеталось с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а в двух – с сахарным диабетом II типа.

Операцию проводили по вышеописанной методике, только с оставлением резиновых выпускников в подкожной клетчатке. Объем вносимого в рану клея не превышал 1 мл. В послеоперационном периоде больные были активны, на 2–3-й день начинали ходить, температура держалась на нормальных цифрах. Кожные швы снимали на 8–10-е сутки. Осложнение развилось в одном случае – лигатурный свищ на фоне обострения сахарного диабета. Отдаленные результаты изучены в срок до 10 лет, рецидива грыж не выявлено.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что экзотермическая реакция клея МК-7М, относящаяся к группе «холодного отвержения», не поражает окружающие ткани брюшной стенки при его полимеризации. Образующаяся клеевая пленка устойчива к воздействию жидких сред организма и обеспечивает хороший герметический эффект. Мес-

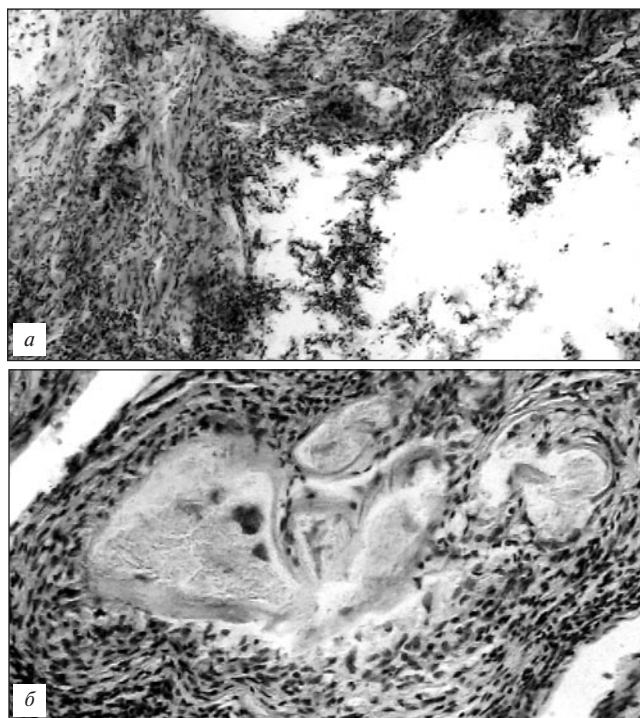


Рис. 2. Тканевая реакция в области аллотрансплантата на 30-е (а) и 90-е (б) сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а) и 200 (б). Описание в тексте.

тная тканевая реакция ограничивается зоной аппликации ЦАК и сравнима с тканевой реакцией на шовный хирургический материал (шелк). Нагноение в месте аппликации клея не наблюдали. Синтетическая клеевая композиция замещалась плотной соединительной тканью. К преимуществам клеевого соединения тканей можно отнести: простоту исполнения, уменьшение количества оставляемого в ране шовного материала, ускорение хода операции и достаточную прочность соединения на длительное время при нанесении ЦАК тонким слоем. Применение указанного способа на 32 больных характеризовалось благоприятным течением послеоперационного периода и отсутствием рецидивов.

Литература

1. Акунц К.Б. *Оперативная гинекология: атлас*. – М.: Медицинское информационное агентство, 1996.
2. Буренко Г.В. *Материалы сравнительного изучения клеевого и шовного соединения мышечно-апоневротической ткани в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Черновцы, 1971.
3. Григорюк А.А., Кравцов Ю.А., Красников Ю.А. // *Удостоверение на рационализаторское предложение БРИЗ ВГМУ № 2660 от 21.06. 2006.*
4. Дерюгина М.С. // *Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: тез. итог. работ ВСФ СО АМН СССР.* – Иркутск, 1989. – Ч. 2. – С. 299–300.
5. Дерюгина М.С. // *Хирургия* – 1997. – № 6. – С. 62–63.
6. Еляшевич Б.Л., Рамазанов Р.М. // *Казанский медицинский журнал.* – 1985. – Т. 66, № 10. – С. 37–38.

7. Жебровский В.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости. — Симферополь: КГМУ, 2000.
8. Кравцов Ю.А., Белых С.И., Деркач Г.М. // Хирургия. — 1995. — № 4. — С. 16–19.
9. Леценко И.Г. Релапаротомия при повреждении живота — Куйбышев: КМИ, 1991.
10. Микуляк Р.В. // Клин. хирургия. — 1984. — № 1. — С. 25–27.
11. Смирнов А.М., Арлаудов Д., Иванчев Н. и др. // Хирургическая коррекция и интенсивная терапия тяжелых патологических состояний у детей: сб. науч. тр. — М., 1987. — С. 35–39.
12. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Грыжи брюшной стенки. — М.: Медицина, 1990.
13. Шапкина А.П., Кравцов Ю.А. // Вестник хирургии. — 1984. — № 11. — С. 100–103.
14. Янов В.Н. Аутодермальная пластика больших и гигантских послеоперационных и пупочных грыж: автореф. дис. ... д-ра мед наук. — М., 1978.
15. Matsumoto T., Nemhauser M., Soloway H. et al. // *Milit. Med.* — 1969. — Vol. 134, No. 4. — P. 247–252.

Поступила в редакцию 18.01.2007.

MEDICAL GLUE MK-7M IN ABDOMINAL HERNIA SURGERY: EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION

A.A. Grigoryuk, Yu.A. Kravtsov, V.A. Kovalev, A.M. Cheyshvili
Vladivostok State Medical University, Far-Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Summary — The authors have performed experimental work in efforts to model frontal abdominal wall hernias on 90 white non-pedigree rats. This defect was closed via: 1) closure with silk interrupted suture; 2) Sapezhko's plasty; and 3) sutural glue duplication. The sutural glue connection had some advantages over the other methods. These were: acceleration of surgery procedure, decreased number of suture material to be left in wound, and adequate connection strength. No suppuration was observed near the glue application area. The postoperative course of 32 patients undergone sutural glue plastic surgery for frontal abdominal wall was favourable. The late fates had been studied during 10 years, and no recurrence of hernias was diagnosed.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 76–79.

УДК 618.19-006.6-07:611.018:577.171

В.И. Невожай, Е.С. Мюллер

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы опухолевых клеток, стероиды.

В настоящее время иммуногистохимический метод широко распространен в онкологической практике. Применяется он в первую очередь для диагностики гематопозитических, лимфопролиферативных новообразований, анапластических опухолей, мягкотканых сарком. Естественно, разработан целый арсенал иммуногистохимических маркеров и для такого распространенного заболевания, как рак молочной железы (РМЖ). Используются такие маркеры, как erbB-2/HER-2/neu, bcl-2, p53, рецепторы стероидных гормонов, Ki-67, отражающие разные стороны и уровни функционирования опухолевой клетки, позволяющие определять прогноз заболевания, предсказывать эффективность лечебных мероприятий. Особенно часто используется определение рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), без данных о которых невозможно правильное назначение гормонотерапии [3, 7–9].

Рецепторы стероидных гормонов — это белки, специфически и избирательно связывающие стероиды после их проникновения в клетку и опосредующие их биологические эффекты. Определение рецепторов эстрадиола и прогестина в опухолях молочной железы позволяет достоверно высказаться о предполагаемой чувствительности к гормонотерапии. По данным ли-

тературы, у рецепторно-негативных больных эффект может быть отмечен от любых видов гормонального лечения лишь в 5–10% случаев, а среди больных с положительными рецепторами — в 60–81% наблюдений. И лишь 41% больных с одним видом рецепторов реагируют на то же лечение [1, 4–6].

Известно, что из ситуаций «ER+ PR+», «ER– PR+» и «ER+ PR–» в третьей резистентность к гормонотерапии (тамоксифен) определяется чаще, чем в первых двух. Это объясняется тем, что у больных с «ER+ PR–» выше уровень экспрессии Her-2/neu и EGFR. [1, 2, 6]. Они наименее чувствительны к химиотерапии: полная морфологическая регрессия опухоли регистрируется в 4 раза реже, чем при «ER– PR–» [2]. Лучшие результаты гормонального лечения РМЖ достигаются при «ER+ PR+» статусе [1, 6]. Было замечено, что положительная реакция на рецепторы определяется в 70% опухолей молочной железы, метастазирующих в кости, и наоборот, весьма редко она обнаруживается в висцеральных метастазах РМЖ [1]. Показано, что обнаружение ER, PR при РМЖ зависит от менструального статуса больных: в пременопаузе большинство опухолей (63%) «ER–», а в постменопаузе подавляющее число (64%) новообразований — «ER+ PR+» [1, 10]. При наличии на опухолевых клетках рецепторов прогестерона больные имеют лучшую безрецидивную выживаемость, чем при ситуации «PR–». Наличие рецепторов эстрогенов здесь менее информативно, то есть PR являются более надежным прогностическим маркером [1, 6].

Целью нашего исследования стало сравнительное изучение возраста пациенток и различного сочетания рецепторов эстрогенов и прогестерона при РМЖ.

Были проанализированы уровни рецепторов эстрогенов и прогестерона, изученные иммуногистохимическим способом в биоптатах, полученных при

Таблица

Распределение стероидных рецепторов у больных раком молочной железы в различных возрастных группах

Ситуация	Возрастные группы, лет							
	20–39		40–49		50–59		> 60	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ER+ PR+	10	35,7±9,1	46	56,1±5,5	35	51,5±6,1	33	53,2±6,3
ER+ PR–	3	10,7±5,8	11	13,4±3,8	9	13,2±4,1	10	16,2±4,7
ER– PR+	3	10,7±5,8	4	4,9±2,3	1	1,5±1,5	3	4,8±2,7
ER– PR–	12	42,9±9,4	21	25,6±4,8	23	33,8±5,7	16	25,8±5,6
Всего:	28	100	82	100	68	100	62	100

оперативных вмешательствах и проведении соок-биопсии у 240 больных РМЖ со 2-го полугодия 2004 по 2006 г. Больные проходили обследование и/или лечение на базе Приморского краевого онкологического диспансера, городского онкологического отделения Городской клинической больницы № 2 и маммологического центра. Иммуногистохимическое исследование проводилось в геномном отделении краевого бюро судебно-медицинской экспертизы под руководством В.Б. Кожемяко.

При анализе экспрессии рецепторов стероидных гормонов были выделены 4 группы больных с различным содержанием ER и PR. 124 пациентки (51,6%) вошли в 1-ю группу, где отмечалась экспрессия обоих рецепторов. Средний возраст больных в этой группе составил 52,9 г. 72 пациентки (30%) составили 2-ю группу – рецептор-отрицательные опухоли (средний возраст – 50,7 г.). 33 случая (13,8%) – 3-я группа – характеризовались «ER+ PR–» ситуацией (средний возраст больных – 53,6 г.) У 11 человек (4,6%) – 4-я группа – опухоли оказались эстрогенотрицательными и прогестеронположительными (средний возраст – 47,8 г.). По возрасту больные также были разделены на 4 группы: 20–39, 40–49, 50–59 и старше 60 лет.

В молодом возрасте преобладали наблюдения с рецептор-отрицательным статусом – 42,9% (рецептор-положительные больные составили 35,7%). В группе больных пременопаузального возраста преобладал рецептор-положительный статус (56,1%), рецептор-отрицательные наблюдения составили 25,6%. В возрасте от 50 до 59 лет наблюдалась схожая картина: рецептор-положительная группа преобладала и составляла 51,5%. В постменопаузальный период также большинство больных (53,2%) имели рецептор-положительный статус, группа с рецептор-отрицательным статусом составляет 25,8%. Таким образом, в молодом возрасте (20–39 лет) преобладают рецептор-негативные, в то время как в более старшем возрасте – рецептор-позитивные РМЖ (табл.). Полученные результаты соответствуют литературным данным [1, 6, 10]. Интересен и тот факт, что в молодом возрасте доля «ER– PR+» опухолей, имеющих более благоприятный прогноз, больше, чем в пожилом.

Наличие или отсутствие стероидных рецепторов стало не только фактором, определяющим показанность эндокринной терапии у больных РМЖ, но и

прогностическим показателем в отношении жизни у больных с операбельными опухолями. Итак, что может дать клиницисту информация об эстрогенных и прогестероновых рецепторах у больных раком молочной железы:

- 1) предсказание ответа на эндокринную терапию;
- 2) информацию о риске рецидива болезни;
- 3) вероятность метастазирования по органам.

Литература

1. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. – М. – Тверь : Триада, 2005.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. – М., 2006.
3. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д.Ф. Глузман, Л.М. Склярченко, В.А. Надгорная, И.А. Крячок. – Киев : Морион, 2003.
4. Летягин В.П. Первичные опухоли молочной железы : практическое руководство. – М. : Миклош, 2005.
5. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. – СПб. : Фолиант, 2003.
6. Пожарский К.М., Леенман Е.Е. // Арх. патол. – 2000. – Вып. 3. – С. 3–11.
7. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – Казань : Титул, 2004.
8. Цыплаков Д.Э., Петров С.В. // Арх. патол. – 1997. – Вып. 1. – С. 12–19.
9. Шацева Т.А., Мухина М.С. // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 157–163.
10. Эллиниди В.Н., Анисеева Н.В., Гончарова О.А. и др. // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 234–236.

Поступила в редакцию 15.05.2007.

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF STEROID HORMONE RECEPTORS IN CASE OF BREAST CANCER

V.I.Nevozhay, E.S. Muller

Vladivostok State Medical University

Summary – The authors have analyzed 240 observations of breast cancer in efforts to identify expression of estrogen and progesterone receptors in malignant cells. As reported, receptor-negative status dominated in observations of patients of young age. The receptor-positive status was frequently met in observations of patients of premenopausal age. At the age of 50 to 59, the situation was similar. In the postmenopausal age, most tumors had receptor-positive status.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 79–80.

УДК 618.173-097:577.11]-055.2

О.А. Коршукова, В.А. Шаркова

ЦИТОКИНЫ КАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Владивостокский государственный медицинский университет,
Приморский краевой диагностический центр
(г. Владивосток)

Ключевые слова: женщины, климакс, менопауза, цитокины.

Неблагоприятные демографические сдвиги в стране и в Дальневосточном регионе, характеризующемся высокой заболеваемостью и смертностью, низкой продолжительностью жизни, а также негативные миграционные процессы в регионе, не восполняемые продолжающей падать рождаемостью, создают критическую ситуацию в обеспечении трудовыми ресурсами. В этой связи оценка и сохранение здоровья различных контингентов работающего населения имеет важное научно-практическое значение. Среди них особый интерес представляет здоровье женщин постменопаузального возраста. Женщины в этом напряженном периоде, как правило, продолжают трудиться на производстве и в нерабочее время, обеспечивая оптимальное существование всех членов семьи и становясь незаменимым гарантом их благополучия. Поэтому здоровье женщин после 40–50 лет заслуживает пристального внимания и своевременной коррекции выявленных нарушений.

Для обнаружения различных расстройств и оценки уровня здоровья требуется применение наиболее информативных, чувствительных методов, введение новых медицинских технологий. В числе последних могут быть названы иммунологические тесты, в частности на многочисленные цитокины и онкомаркеры [1, 2, 3].

Целью настоящей работы явился анализ состояния цитокинового спектра как иммунологического маркера уровня здоровья женщин постменопаузального возраста на территории города Владивостока. Материалом для исследования послужила сыворотка крови 72 женщин постменопаузального возраста, страдавших климактерическими нарушениями в виде различной соматической и инфекционной патологии. Контрольную группу составили 10 практически здоровых женщин того же возраста. За стандарт были приняты данные исследований здоровых доноров, не достигших постменопаузального возраста.

Кровь забирали утром натощак с соблюдением всех существующих этических норм и подвергали иммунологическому исследованию на наличие основных цитокинов методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Все обследованные лица

были дифференцированы по возрастным категориям, групповой принадлежности к изоантигенным системам АВ0 (Н) и резус-фактору, продолжительности и характеру менопаузы.

Среди цитокинов были изучены интерлейкины (ИЛ) 1 β , 10 и 8, γ -интерферон (ИНФ γ), фактор некроза опухоли- α (ФНО α). Выбор цитокинов был обусловлен особенностями их функциональной активности.

Спектр сыворотки крови показал четко выраженное напряжение в секреции цитокинов. Как правило, у женщин в постменопаузальном периоде с климактерическим синдромом уровень всех цитокинов многократно превышал показатели и контроля, и стандарта. Так, концентрация ИЛ-1 β была выше контроля в 4,4 раза, стандарта – почти в 3 раза, содержание ИЛ-8 оказалось больше соответственно в 2,85 и 2,61 раза, ИЛ-10 – в 2,49 и 1,73 раза, ФНО α – в 4,66 и 6,0 раза. Подобную тенденцию обнаружило и состояние ИНФ γ , но разница с контролем и стандартом была в этих случаях намного меньше – в 1,3 раза, сохраняя при этом статистическую значимость (рис.).

Приведенные данные свидетельствуют, с одной стороны, о крайней необходимости названных цитокинов на данном возрастном этапе, с другой – о трудностях обеспечения их адекватного уровня, в частности ИНФ γ – одного из главных компонентов противовирусной защиты. Концентрация последнего мало отличалась от существующей в состоянии покоя и благополучия. При этом следует отметить, что наиболее высокая напряженность цитокинового спектра формируется уже в первые годы адаптации женщины к гормональному дефициту и сохраняется до 60 лет, после чего обнаруживается резкий спад секреции цитокинов.

Так, начало менопаузального периода (45–49 лет) характеризовалось довольно резким подъемом концентраций ИЛ-1 β и ИЛ-8, которые в несколько раз превышали уровни и контроля, и стандарта, и некоторым уменьшением содержания ИЛ-10. Уже в

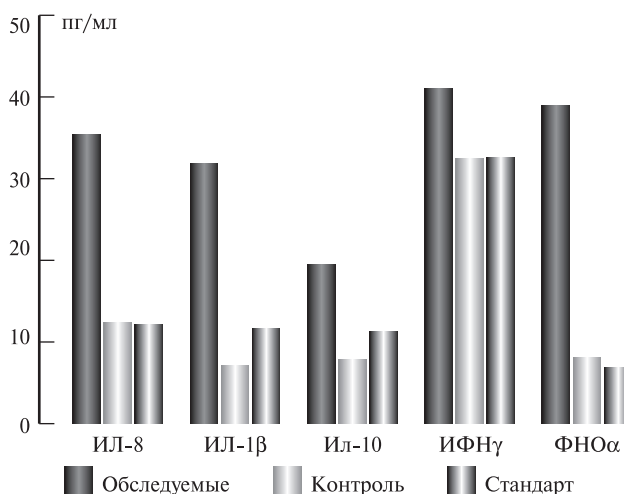


Рис. Сравнительные показатели уровней цитокинов у женщин в постменопаузе.

Таблица 1

Панорамный уровень цитокинов у женщин в постменопаузе

Возраст, лет	Кол-во обследованных	Уровень цитокинов (M±m), пг/мл				
		ИЛ-8	ИЛ-1β	ИЛ-10	ИФНγ	ФНОα
45–49	42	47,9±5,6	50,7±5,6	10,6±3,4	51,0±5,6	33,1±5,2
50–55	12	42,7±5,5	33,6±5,3	23,5±4,7	34,8±5,2	41,2±5,5
56–60	10	42,7±4,3	33,6±5,4	23,5±4,2	34,8±4,9	41,2±5,6
Более 60	8	8,1±3,0	9,2±3,1	20,5±4,3	43,3±5,1	40,3±5,5
Всего:	72	35,4±4,6	31,8±4,9	19,5±4,2	41,0±5,2	39,0±5,5
Контроль	10	12,4±3,9	7,1±3,0	7,9±3,2	32,3±5,5	8,1±3,2
Стандарт		12,3±1,9	11,7±1,9	11,3±1,0	32,6±3,5	6,9±0,3

Таблица 2

Концентрация цитокинов в сыворотке крови женщин с урогенитальными инфекциями

Инфекция	Кол-во наблюдений	Уровень цитокинов (M±m), пг/мл				
		ИЛ-8	ИЛ-1β	ИЛ-10	ИФНγ	ФНОα
Хламидиоз	12	53,0±11,2	21,2±4,7	12,0±2,6	30,6±6,8	28,8±6,4
Кандидоз	28	24,7±5,5	19,2±4,2	18,3±4,0	23,6±5,2	39,4±5,2
Уреаплазмоз	10	22,9±5,1	24,3±5,4	23,4±5,3	49,9±11,1	14,4±3,4
Герпес	10	59,5±9,2	30,5±6,8	12,5±2,8	45,0±10,0	29,2±6,5
Всего:	60	40,1±8,9	23,8±5,3	16,5±3,7	37,2±8,3	28,2±6,3

первые годы постменопаузального периода уровень ФНОα был больше контроля и стандарта, и к 45–49 годам его содержание в сыворотке крови составило 33,0±5,2 пг/мл.

Концентрация ИФНγ в постменопаузальном периоде также характеризовалась «всплеском», но уже в следующие годы снижалась почти в 1,5 раза и оставалась таковой до 60 лет. После этого проявилась тенденция к росту уровня ИФНγ, который оказался больше контроля и стандарта в среднем в 1,3 раза (табл. 1).

При хирургической менопаузе, не дающей женщине достаточного времени на адаптацию, наблюдался значительный подъем в продукции ФНОα (41,7±5,0 пг/мл) и ИЛ-8 (37,0±5,0 пг/мл). Меньшее увеличение отмечено в отношении ИЛ-1β и ИФНγ. Хуже всего сказалось наступление хирургической менопаузы на состоянии ИЛ-10, уровень которого (13,3±4,0 пг/мл) ненамного превышал стандарт, но был, однако, больше контроля.

Определенный интерес имеет влияние различных инфекций, в частности урогенитального тракта, в защите от которых задействована почти вся система цитокинов, в том числе и анализируемых нами. Исследования показали значительное разнообразие инфекционной патологии урогенитальной сферы у женщин в постменопаузальном периоде, что подчеркивало сохранение их сексуальной активности и возможности для настоящего и будущего инфицирования.

При анализе уровня различных цитокинов у женщин с урогенитальными инфекциями установлена неодинаковая их продукция и неоднозначная реакция

цитокинсекретирующих клеток на присутствие возбудителей. В отношении секреции ИЛ-8 на первое место как индуцирующий фактор следует поставить такие инфекции, как герпес и хламидиоз, на второе – кандидоз и уреплазмоз. Синтез и секреция ИЛ-10 здесь мало отличались от нормы, за исключением пациенток с уреплазмозом и в меньшей степени – с кандидозом. Тенденция к росту содержания ИЛ-1β выявлена у всех инфицированных, но в большей мере у страдавших герпесом. В меньшей степени данная тенденция проявлялась при уреплазмозе. Уровень ФНОα при герпесе и хламидиозе практически равнялся показателям контроля. Его содержание было выше при кандидозе и занимало промежуточное положение между контролем и стандартом при уреплазмозе. В отношении ИФНγ обнаружено две закономерности: превышение контрольных уровней при уреплазмозе и герпесе и стремление к понижению этого показателя при хламидиозе и кандидозе (табл. 2).

Представленные данные свидетельствуют о неодинаковой индуцирующей роли возбудителей урогенитальных инфекций разных видов в синтезе и секреции цитокинов и различную реакцию на них цитокинпродуцирующих клеток.

Выводы

1. Организм женщин в постменопаузальном периоде неодинаково обеспечен цитокинами. Их уровень зависит от возраста, давности наступления менопаузы, наличия инфекционных индукторов их синтеза и секреции.

2. В течение всего постменопаузального периода до 60-летнего возраста у женщин наблюдается выраженная тенденция к росту уровня цитокинов с превышением контрольно-стандартной нормы. После 60 лет наступает резкий спад цитокинопродукции.

3. Сильными индукторами цитокиносекретции являются возбудители урогенитальных инфекций, но выраженность индуктивного влияния их на клетки-продуценты и спектр цитокиновой секреции при этом специфичен.

Литература

1. Коршукова О.А. // *Вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей : мат. VII Дальневосточной онкологической конференции.* — Владивосток, 2005. — С. 193–198.
2. Коршукова О.А., Миронова А.В., Мотавкина Н.С. // *Вопросы диагностики и лечения злокачественных*

опухолей : материалы VII Дальневосточной онкологической конференции. — Владивосток, 2005. — С. 199–204.

3. Мотавкина Н.С. Миронова А.В., Коршукова О.А. // *Аллергология и иммунология.* — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 277.

Поступила в редакцию 08.04.2006.

CYTOKINES AS IMMUNOLOGICAL INDICATORS OF POSTMENOPAUSAL WOMEN'S HEALTH

O.A. Korshukova, V.A. Sharkova

Vladivostok State Medical University, Primorsky Krai Regional Diagnostic Centre (Vladivostok)

Summary — The paper describes state of some cytokines being immunological indicators of health in blood serum taken from 72 women of postmenopausal age in Vladivostok. The cytokine secretion level depends on age, prescription of menopause coming, and urogenital infections.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 81–83.

УДК 618.1-006.6-084

А.С. Юдина, И.Л. Абизяева, С.В. Юдин, М.В. Жерновой

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН

Приморский краевой онкологический диспансер (г. Владивосток),
Дальневосточный государственный университет (г. Владивосток)

Ключевые слова: рак, профилактические осмотры.

В России ежегодно регистрируется более 450 тысяч больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования [1]. Под диспансерным наблюдением находятся более 2,2 млн онкологических больных, что составляет 1,4% населения страны. Злокачественные новообразования стабильно занимают 2–3-е место среди причин смерти населения, а их удельный вес в структуре причин инвалидности составляет около 10% [2].

В Приморском крае в структуре смертности женщин от онкологических заболеваний наибольший удельный вес имеют новообразования молочной железы (14,0%), шейки матки (5,8%), яичников (4,9%) и тела матки (3,7%). Среди онкологических заболеваний женщин в 2004 г. на долю опухолей репродуктивной системы пришлось 37,7% наблюдений, при этом новообразования половых органов составили 17,8%. Доля рака молочной железы составила 19,9% (РФ — 19,4%), шейки матки — 6,9% (РФ — 5,2%), тела матки — 5,7% (РФ — 6,7%), яичников — 5,2% (РФ — 5,1%). Это свидетельствует о высокой тропности злокачественных новообразований к органам репродуктивной системы женщин.

Медиана возрастного распределения онкологических больных в Приморье равняется 64,1 года. За

10-летний период наблюдался рост этого показателя у женщин, за исключением злокачественных новообразований шейки матки (снижение медианы с 57,9 до 51,8 года). Темп прироста показателя заболеваемости раком молочной железы за 10 лет составил 47,2%, шейки матки — 24,1%, тела матки — 68,9%, яичников — 40,0%.

В 2003 г. в крае было выявлено 628 случаев рака молочной железы, в 2004 г. — 633. Диагноз морфологически верифицирован в 94,7% случаях (РФ — 93,6%). В 13,2% случаев опухоль выявлена во время профилактических осмотров (РФ — 19%). В 55,4% наблюдений рак молочной железы определен в I–II стадии (РФ — 60,8%), в 27,6% — в III стадии (РФ — 25,5%) и в 16,0% — в IV стадии (РФ — 12,3%). Интенсивный показатель заболеваемости раком молочной железы в крае в 2004 г. составил 58,3 на 100 тыс. женского населения (РФ — 60,2), стандартизованный показатель — 39,3 (РФ — 38,9). Наиболее высокий уровень заболеваемости женского населения этой опухолью продемонстрирован в городах Арсеньев, Дальнегорск, Партизанск и Уссурийск и в Надеждинском, Пограничном, Хорольском и Шкотовском районах.

Рак шейки матки — второе значимое по степени социально-экономических потерь заболевание в данной группе онкопатологии. В Приморском крае в 2004 г. выявлено 220 случаев рака шейки матки, из которых морфологически верифицировано в 90,8% наблюдений (РФ — 96,2%). При профилактических осмотрах выявлено 18,9% больных (РФ — 25,5%). В I–II стадии находилось 51,5% пациентов (РФ — 58,1%), в III стадии — 32,5% (РФ — 29,2%) и в IV стадии — 14,6% (РФ — 12,7%). Интенсивный показатель заболеваемости здесь возрос за 10 лет на 24,1% и составил в 2003 г. 20,4 на 100 тыс. женского населения края (РФ — 16,1), стандартизованный показатель зафиксирован на уровне 14,5 на 100 тыс. женского населения (РФ — 11,3). Максимальный уровень заболеваемости наблюдался

в группе 50–70-летних, но в течение последних лет сложилась неблагоприятная тенденция к росту заболеваемости в возрастной группе до 29 лет. Высокая заболеваемость раком шейки матки отмечена в городах Артем, Арсеньев, Усурийск и Дальнегорск и в Кировском, Октябрьском, Хасанском, Хорольском и Тернейском районах.

Злокачественные новообразования тела матки в Приморском крае выявлены в 2004 г. в 219 случаях, диагноз подтвержден морфологически в 89,9% наблюдений (РФ – 95,0%). Среди лиц с впервые в жизни установленным диагнозом распределение по стадиям было следующим: I–II – 70,0% (РФ – 74,7%), III – 16,4% (РФ – 13,8%) и IV – 12,1% (РФ – 13,8%). При профилактических осмотрах выявлено 7,2% больных (РФ – 10,4%). Интенсивный показатель заболеваемости раком тела матки в крае составил 20,3 на 100 тыс. женского населения (РФ – 20,9), стандартизованный – 13,3 на 100 тыс. женского населения края (РФ – 13,3). Высокая заболеваемость была зафиксирована в городах Владивосток, Большой Камень, Дальнегорск, Партизанск и Спасск и в Красноармейском, Пожарском и Надеждинском районах.

Диагноз рака яичника в 2004 г. был впервые установлен в 161 случае с морфологической верификацией в 62,2% наблюдений (РФ – 84,2%). Больных с I–II стадией было 24,3% (РФ – 31,9%), с III стадией – 39,9% (РФ – 39,0%) и с IV стадией – 34,5% (РФ – 25,2%). На профосмотрах было выявлено 3,4% случаев рака яичников (РФ – 7,7%). Интенсивный показатель заболеваемости этой опухолью в 2003 г. в крае составил 15,0 на 100 тыс. женского населения (РФ – 15,9) и стандартизованный – 10,0 (РФ – 10,5).

По данным популяционного регистра поликлиники краевого онкологического диспансера мы проанализировали показатели заболеваемости, смертности и выживаемости больных раком молочной железы на материалах г. Владивостока. Несмотря на доступность органа осмотру, IV стадия рака молочной железы среди всех случаев по краю составила 16%, а по Владивостоку – 12%. Как следствие высокого уровня запущенности в течение года с момента постановки диагноза умерло около 18% больных.

В 90% случаев эта опухоль обнаруживалась большими самостоятельно и только в 8% случаев – на профилактических осмотрах. С 1990 по 2002 г. число заболевших возросло на 75% и показатель заболеваемости – на 74,8%. Но за этот период число умерших увеличилось только на 8,9%. Следовательно, можно с определенной степенью осторожности предположить, что за 12 лет выживаемость больных раком молочной железы в крае оставалась стабильной. Это свидетельствует об управляемости данной нозологической формой и неэффективности организационных мероприятий по ранней диагностике.

В течение последних лет силами выездных врачебных бригад Приморского краевого онкологического диспансера проводились профилактические осмотры

населения края с целью активного выявления онкологической патологии. Сплошным массовым методом профосмотра в регионах экологического благополучия было обследовано население старше 35–40 лет. Выявляемость рака всех локализаций составила в среднем 7 случаев на 1 000 первично осмотренных пациентов, из них в 3 регистрировались ранние клинические стадии.

Как метод отбора групп повышенного онкологического риска проводилось анкетирование населения с последующим углубленным обследованием. Среди данного контингента населения выявляемость опухолей была ниже, чем при сплошном обследовании.

В современных сложных экономических условиях, возможно, метод анкетирования и является оправданным, как доступный и менее затратный способ формирования узкого сектора для обследования. Однако, по нашему мнению, данный подход неприемлем в организации раннего выявления наиболее распространенных форм рака по ряду причин. Так, анкета содержит только эпидемиологически обоснованные факторы риска (возраст, рак в семье, предшествующие операции на молочной железе, характер питания, употребление алкоголя и др.). Не выявлено такой формы рака, для которой бы существовали специфичные факторы риска, как не существует ни одного фактора, который встречался бы у всех больных с определенной опухолью. Кроме того, при выделении группы повышенного онкологического риска не решается проблема заболеваемости среди лиц, в нее не вошедших, что ведет к «пропуску» большого числа других случаев рака. Собственный опыт массовых сплошных профилактических осмотров на предмет выявления раннего (доклинического) рака среди лиц старше 35–40 лет свидетельствует о том, что этот признак отбора уже является фактором принадлежности к группе повышенного риска.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году. – М. : РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2004 году (заболеваемость и смертность) – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2006.

Поступила в редакцию 22.03.2006.

ORGANIZATIONAL PROBLEMS OF PROPHYLACTIC ONCOLOGY OF WOMEN'S GENITAL SYSTEM

A.S. Yudina, I.L. Abizyaeva, S.V. Yudin, M.V. Zhernovoy
Primorsky Krai Regional Oncological Dispensary, Far Eastern National University (Vladivostok)

Summary – The authors analyze primary morbidity rate of neoplasms in the female genital sphere in Primorsky Krai towns and districts, and point out low effectiveness of random population examination, including that carried out on the basis of preliminary questioning needed to detect high-risk groups. As a conclusion, the authors believe the preventive women's examination is one of the most efficient methods of diagnosing early-stage neoplasms in the genital system.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 83–84.

УДК 616.346.2-002-085.035.4:658

*Е.В. Елисеева, Ю.И. Гайнуллина, М.В. Матвейчук,
Р.Г. Гайнуллин*

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: антибиотикопрофилактика, острый аппендицит, клиничко-экономический анализ.

Одной из глобальных проблем большинства стран, независимо от пути их развития, является постоянный рост расходов на медицинское обслуживание населения. Для рационального использования бюджетных средств государственная политика в области здравоохранения должна включать абсолютно четкие стратегические установки, так как фактор вседозволенности в медицине оборачивается крайне тяжелыми последствиями [9].

Раневые инфекции, возникающие после оперативного вмешательства в неотложной абдоминальной хирургии, увеличивают длительность госпитализации и стоимость лечения [10]. Важную роль в решении данной проблемы играет рациональная антибиотикопрофилактика, целесообразность которой при остром аппендиците не вызывает сомнений [11]. Поэтому понятен интерес, который проявляют исследователи к проблемам клиничко-экономического анализа в данной области. Основными методами клиничко-экономического анализа являются «минимизации затрат», «стоимость—эффективность», «затраты—выгода», «затраты—полезность». Кроме того, существуют дополнительные методы, такие как «стоимость болезни» и «фармакоэкономическое моделирование». Как правило, основой для анализа являются двойные плацебо-контролируемые исследования, выполненные по всем канонам доказательной медицины.

Однако в реальной хирургической практике «идеальные» пациенты встречаются нечасто. Возникновение инфекции в области хирургического вмешательства или ее отсутствие не всегда детерминировано применением антибактериального препарата в периоперационном периоде, так как на вероятность раневой инфекции влияет множество других факторов (возраст, сопутствующая патология, продолжительность операции, технические трудности при проведении операции и интраоперационная травма и т.д.). Поэтому подбор сопоставимых групп для проведения такого исследования и последующее практическое использование его результатов могут вызывать определенные затруднения [1, 2, 7, 12, 13, 14].

Кроме того, при проведении клиничко-экономического исследования антибиотикопрофилактики необходимо учитывать не только стоимость и эф-

фективность антибактериальных препаратов, но и возможность селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Поэтому при выполнении данного вида анализа необходимо придерживаться принципа «минимальной достаточности».

Вопросы о той границе, за которой отказ от применения антимикробных препаратов будет ухудшать результаты лечения, достаточно сложны, так как развитие тяжелых осложнений, а тем более неблагоприятные исходы при остром аппендиците расцениваются профессиональной общественностью как чрезвычайное событие [8].

Совокупность данных обстоятельств требует системного подхода к проведению клиничко-экономического анализа при остром неосложненном аппендиците, что и послужило мотивом нашего исследования. Для разработки прогностической модели вероятности возникновения раневой инфекции проведен ретроспективный анализ 382 историй болезни, талонов амбулаторного пациента и листов временной нетрудоспособности. Анализировались данные больных старше 14 лет с острым флегмонозным и катаральным аппендицитом, находившихся на лечении по поводу острого аппендицита в 15 лечебно-профилактических учреждениях Приморского края.

Индивидуальная регистрационная карта включала: возраст, пол пациента, продолжительность проведения операции и время ее выполнения (день или ночь), документированные технические трудности вмешательства, объем кровопотери, осложнения во время операции, вид обезболивания, сопутствующие заболевания, расположение червеобразного отростка. Эффективность антибиотикопрофилактики оценивали по «твердым конечным точкам» (выздоровление или возникновение инфекции) по стандартным критериям NNIS [2]. Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерных программ Excel 2003 и SPSS 12.

Для корректной оценки «вмешивающихся факторов» был выбран оригинальный методологический подход. Он заключался в выборе логистической регрессии для анализа количественных и качественных факторов риска возникновения инфекций в области хирургического вмешательства. Результатом построения математической модели явился расчет коэффициентов уравнения и отношения шансов. Анализировался критерий χ^2 для модели в целом. Значимость того или иного прогностического фактора определяли, используя значение p статистики χ^2 по Wald и отношение шансов вероятности возникновения инфекции (OR). Оценивался процент корректности прогноза.

Наиболее точным оказался прогноз при флегмонозном аппендиците (без документированного выпота). В логистической модели прогноз был точным в 91,4%, возникновение инфекции не было предсказано в 2,5% случаев. Наиболее весомыми факторами здесь оказались сопутствующая патология, расположение отростка и антибиотикопрофилактика. За

пределами статистической значимости остались продолжительность выполняемой операции и время ее проведения, вид обезболивания, пол (табл.).

Для проведения логистической регрессии все антибактериальные препараты были закодированы. При отсутствии антибиотикопрофилактики присваивался код «1», антибиотикопрофилактика ампициллином – «2», цефазолином – «3», цефазолином и метронидазолом – «4», цефазолином, метронидазолом и гентамицином – «5», цефотаксимом (1 г) – «6», цефотаксимом (2 г) – «7», амоксициллином/клавуланатом – «8». Кодировка положения отростка: типичное – «1», не указано – «2», ретроцекальное – «3», подпеченочное – «4», в малом тазу – «5», ретроперитонеальное – «6». Возраст указывался в годах, продолжительность операции – в минутах. Как сопутствующая патология учитывалось количество сопутствующих диагнозов ко дню выписки.

Антибиотикопрофилактика при катаральном аппендиците снижала риск развития инфекции в области хирургического вмешательства. Прогноз был точным в 89,4%, риск возникновения инфекции не был предсказан в 4,4% случаев. Получили уравнение регрессии:

$$OR = \frac{-6,21 - 1,03a + 0,13b + 0,94p + 1,72ч + 0,06п - 1,88в}{1 + \exp(-6,21 - 1,03a + 0,13b + 0,94m + 1,72ч + 0,06п - 1,88в)}$$

где а – код антибиотикопрофилактики, в – код вида обезболивания (местное – «1», общее без релаксантов – «2», общее с релаксантами и местное – «3», спинно-мозговая анестезия – «4», общее обезболивание с релаксантами – «5»), м – код места расположения отростка, ч – число сопутствующих заболеваний, п – продолжительность операции в минутах, exp – экспоненциальная функция.

Переменные «время проведения операции» и «пол» не были включены программой в модель, поскольку их влияние оказалось недостоверным. Возраст не оказал весомого влияния на вероятность возникновения инфекции (OR=1,13). Также не отмечено значительного вклада продолжительности операции (OR=1,06).

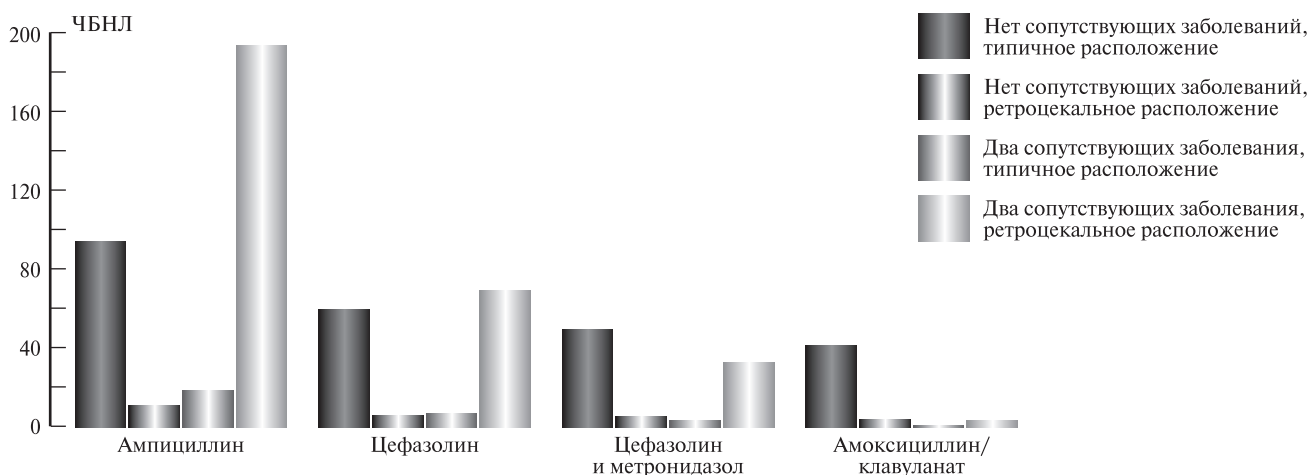


Рис. 1. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одной инфекции в области хирургического вмешательства при катаральном аппендиците.

Таблица

Переменные в уравнении логистической регрессии, флегмонозный аппендицит

Предикторы возникновения инфекции	B	χ^2	p	OR
Антибиотико-профилактика	-0,58	12,39	<0,0001	0,56
Сопутствующая патология	3,09	12,23	<0,0001	21,93
Расположение отростка	1,25	24,10	<0,0001	3,50
Возраст	0,06	8,33	0,004	1,06
Продолжительность операции	0,05	10,54	0,001	1,05
Константа	-7,62	26,56	<0,0001	–

Примечание. В – натуральный логарифм отношения шансов (OR) для каждого из признаков.

Критерием, позволяющим решить вопрос о целесообразности антибиотикопрофилактики, является показатель «число больных, которых необходимо лечить» (ЧБНЛ). Для расчета данного показателя за основу взяли полученное уравнение регрессии. Показатель определялся по формуле: $ЧБНЛ = 1/(OR - OR_1)$, где OR – это отношение шансов без применения антимикробного препарата, а OR_1 – отношение шансов при применении того или иного антибиотика или снижение относительного риска [13].

Учитывая большое число предикторов в уравнении логистической регрессии при катаральном аппендиците, наименее значимые из них (продолжительность операции и возраст) учитывали как средние. В моделировании мы предполагали идеальную ситуацию – выполнение оперативного вмешательства под общим обезболиванием (рис. 1). Для расчета ЧБНЛ при флегмонозном аппендиците (рис. 2) приняли во внимание средний возраст (25,82 лет) и среднюю продолжительность операции (50 мин).

Для оценки фармакоэкономической целесообразности можно сравнивать рассчитанное нами ЧБНЛ и пороговое ЧБНЛ, которое определяется как частное

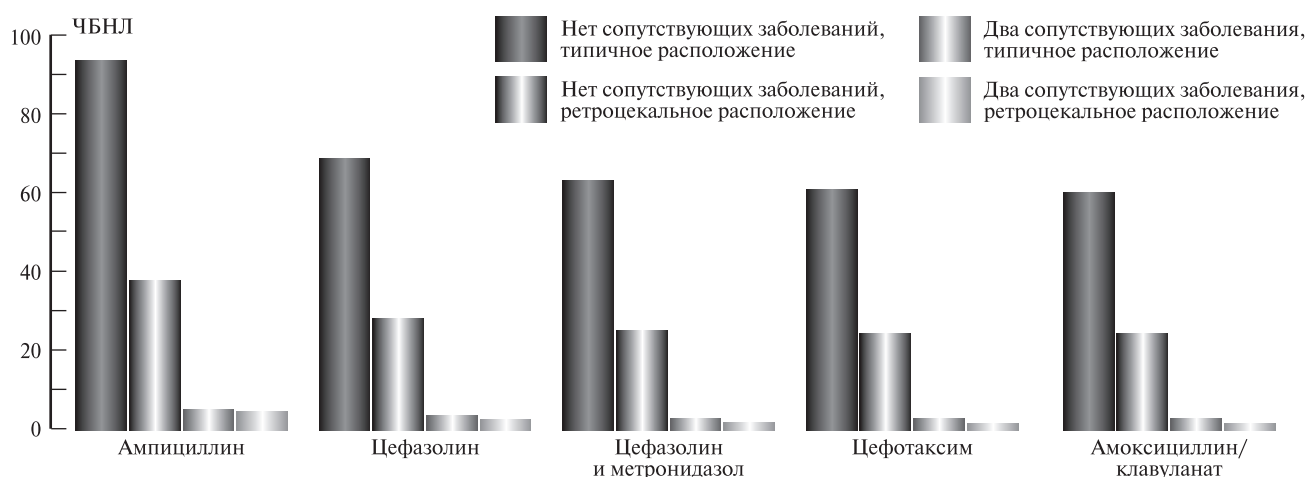


Рис. 2. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одной инфекции в области хирургического вмешательства при флегмонозном аппендиците.

от деления общей стоимости лечения инфекции и проведения антибиотикопрофилактики. Проведение антибиотикопрофилактики фармакоэкономически оправданно в случае, когда расчетная ЧБНЛ меньше пороговой [6].

Одним из самых важных направлений борьбы с устойчивостью к антибиотикам является разумное ограничение их применения. Острый аппендицит при своевременной диагностике и своевременной, технично выполненной операции крайне редко приводит к летальным исходам. Кроме того, если вероятность возникновения хирургической инфекции составляет менее 5%, то антибиотикопрофилактика уже не имеет решающего значения в снижении такого риска [13]. В этом случае правомерна постановка вопроса о выделении групп больных, которым применение антибиотика принесет наибольшую пользу. Показано, что при отсутствии факторов риска нет необходимости применять антибактериальный препарат ни до, ни после операции по поводу флегмонозного аппендицита.

Полученные нами уравнения логистической регрессии при флегмонозном аппендиците могут служить основой для локальных фармакоэкономических расчетов в любом стационаре. Можно учитывать сложившиеся данные по стоимости медицинских услуг, оплаты труда медицинского персонала и т.д. Уравнение логистической регрессии при катаральном аппендиците не обладало высокой прогностической значимостью. Вероятно, это связано с клинической оценкой данного состояния, известного хирургам как «голубой аппендицит», не требующий оперативного вмешательства, но скрывающий под собой другую патологию.

Для оценки стоимости применения «дешевых антибиотиков» есть два подхода. Один заключается в том, что выгодно проводить лечение дешевыми препаратами. В данной ситуации мы имеем оценку сегодняшнюю, когда выгодно лечить ампициллином, но есть и завтрашняя. Она основывается на позициях роста антибиотикорезистентности и ог-

ромных будущих затрат, с ней связанных. Учитывая это, можно считать именно для антибиотикопрофилактики наиболее экономически выгодным тот препарат, который имеет коэффициент «пороговое ЧБНЛ/ЧБНЛ» < 1, но наименьшее ЧБНЛ из всех препаратов сравнения.

Такая позиция должна найти понимание не только с точки зрения главного врача, но и с точки зрения общества, поскольку при развитии инфекции в области хирургического вмешательства преобладают не прямые затраты. С другой стороны, во многих случаях нет необходимости применять для рутинной антибиотикопрофилактики амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины третьего поколения. Нет оснований для предпочтения этих препаратов перед более традиционными схемами (цефазолин+метронидазол). Их необходимо оставить для лечения.

Конечно, возникает вопрос о том, как поступить практическому врачу в установлении вида аппендицита до операции. Большое подспорье в диагностике формы острого аппендицита может оказать проведение ультразвукового исследования брюшной полости [5]. Кроме того, разработка диагностических математических моделей позволяет достаточно точно установить диагноз острого аппендицита и его форму [3].

Стратегия рационального использования антибиотиков — одна из важнейших задач современной медицины [4]. Поэтому в руках у человека, занимающегося распределением финансовых средств, должны быть доказательства эффективности того или иного мероприятия и ясные инструменты получения этих доказательств. При остром флегмонозном аппендиците и отсутствии дополнительных факторов риска вероятность возникновения инфекции в области хирургического вмешательства может быть очень низкой. Необходимы контролируемые исследования для установления эффективности применения антибактериальных препаратов у этой группы пациентов.

Полученные результаты позволяют считать, что использование для фармакоэкономического анализа интегрированных оценок позволяет провести расчеты более точно, чем традиционное разделение на «группу вмешательства» и «группу контроля», и может быть использовано при изучении другой патологии.

Литература

1. Воробьев П.А. // *Фармацевтический вестник*. — 2006. — № 39. — С. 444.
2. Деллинджер Э.П. // *Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 260–265.
3. Дюк В., Эммануэль В. *Информационные технологии в медико-биологических исследованиях*. — СПб.: Питер, 2003.
4. Зайцев А.А., Карпов О.И., Сидоренко С.В. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2003. — Т. 48, № 6. — С. 20–26.
5. *Острый аппендицит* / Кригер А.Г., Федоров А.В., Воскресенский П.К. и др. — М.: Медпрактика, 2002.
6. Розенсон О.Л. *Фармакоэкономическая оптимизация применения антибиотиков в абдоминальной хирургии*: автореф. дис. ... канд. мед. мед. наук. — Смоленск, 2000.
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. — М.: Боргес, 2002.
8. *Хирургические инфекции: руководство* / под. ред. Е.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпкиной. — СПб.: Питер, 2003.
9. Чучалин А.Г., Шухов В.С. // *Лечащий врач*. — 2000. — № 2. — С. 43–47.

10. Яковлев С.В. // *Антимикробная химиотерапия: дополнение к демонстрационным материалам к лекциям цикла общего усовершенствования врачей*. — М., 2002.
11. Andersen B.R., Kallehave F.L., Andersen H.K. // *Cochrane Library*. — Issue 4. — Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
12. Anderson G., Boldiston C., Woods S. et al. // *Archives of Surgery*. — 1996. — Vol. 131, No. 7. — P. 744–748.
13. *Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline SIGN* // www.sign.ac.uk/events/antibioticprophylaxis.html.
14. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* — 1999. — Vol. 20. — P. 247–280.

Поступила в редакцию 30.04.2007.

SYSTEM APPROACH TO MAKING CLINICAL AND ECONOMIC ASSESSMENT OF PERIOPERATIVE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS

E.V. Eliseeva, Yu.I. Guynullina, M.V. Matveychuk, R.G. Guynullin

Vladivostok State Medical University

Summary — Based on the data obtained as a result of multi-center study conducted in Primorsky Krai, the authors analyze risk factors for an infection to occur within the area of surgical operation performed on adult patients with acute appendicitis, when applying various perioperative antibiotic prophylaxis schemes. Logistical regression analysis has helped to develop simulation model which, with a high probability, allows to predict risk of a surgical infection to occur. The authors have developed original methodology to carry out local clinical and economic assessments. This approach can be used to stratify risk of an infection to occur in the surgical operation area, as well as to individualize pharmacotherapy.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 85–88.

УДК 616.31:614.2].001.89

Е.Б. Кривелевич, И.В. Шведенко

ХАРАКТЕРИСТИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ВЛАДИВОСТОКА (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Владивостокский государственный медицинский университет,
Городская стоматологическая поликлиника
(г. Владивосток)

Ключевые слова: стоматологическое здоровье, образ жизни, социологическое исследование.

Социологические исследования еще не нашли широкого применения при изучении стоматологического здоровья. Однако их практическая значимость существенна и определяется тем, что в условиях отсутствия единой системы учета обращаемости за медицинской помощью в стоматологические учреждения (предприятия) различных форм собствен-

ности мы не можем получить достоверные данные о стоматологическом здоровье и объемах оказанной медицинской помощи [4]. Кроме того, проведение углубленного социологического анализа позволяет прогнозировать изменение спроса на услуги стоматологического профиля, рационально использовать имеющиеся ресурсы [1].

В рамках комплексного социально-медицинского исследования по обоснованию подходов управления ресурсами стоматологической службы на примере Приморского края проведено изучение мнения населения об основных параметрах стоматологического здоровья в условиях крупного города. Единицей статистического наблюдения определена семья. Всего было роздано 600 анкет, включающих 80 вопросов, в том числе 400 анкет для заполнения взрослыми членами семьи и 200 анкет для изучения здоровья детей. Материалы исследования статистически обработаны с применением методов вариационной статистики и факторного анализа.

Возврат заполненных анкет составил 76,2% для взрослых респондентов и 95,0% для детей. Среди опрошенных 62,1% были лица в возрасте от 20 до 40

лет. Соотношение мужчин и женщин соответствовало половой структуре населения края (53,7% женщин и 46,3% мужчин соответственно). Среди детей-респондентов 45% посещали детские дошкольные учреждения, остальные 55% — это дети младшего школьного возраста. Образовательный уровень взрослых респондентов оказался достаточно высоким: 56,3% из них имели высшее образование, 35,0% — среднее специальное и 8,7% — общее среднее образование.

Число членов в семье не отличалось от краевых показателей: 57% семей имели по одному ребенку, 33% — по два ребенка. На группу семей, имеющих трех и более детей, пришлось 4,5%; 5,5% опрошенных не имели детей. Анализ демографической характеристики показал, что 88% респондентов имели семьи. В 12,5% семей брак официально не был оформлен. Удельный вес «неполных» семей составил 15%.

Результаты наших исследований указывают на наличие связи между качеством жизни и уровнем доходов. Респонденты не очень охотно отвечали на вопросы, связанные с финансовой состоятельностью семьи. Полученные данные показывают, что средний доход на одного члена семьи в 37,5±3,0% случаев составил менее 3500 руб. в мес., что ниже прожиточного минимума, определенного администрацией края. Более половины семей отнесены к семьям со средним достатком, но их доход в 73,9±2,3% случаев не удовлетворял жизненные потребности семьи. Каждая десятая семья не могла позволить купить рекламируемые средства по уходу за полостью рта.

Удельный вес лиц, проживающих в благоустроенных квартирах, был достаточно высок и составлял 84,2±2,0%, в частных домах и домах барачного типа проживали 12,5±1,6% респондентов, 3,2±0,5% опрошенных арендовали квартиры. На продуктах питания сэкономили 18,2±0,5% семей. Более половины семей (58,3±2,0%) от 55 до 70% семейного бюджета вынуждены были тратить на питание. Нами отмечено существенное изменение в режиме и характере питания взрослых респондентов: 73,5±4,0% из них во время обеденного перерыва использовали полный обед, 11,0±1,5% — «перекусывали» бутербродами с кофе и чаем, 7,4±1,4% — питались сублимированными продуктами, 8,1±1,4% работающих вообще не обедали. Респонденты прекрасно осознавали отрицательное влияние характера питания на здоровье.

Ведущим фактором профессиональной деятельности, влияющим на состояние здоровья, более четверти опрошенных респондентов (28,0±1,4%) назвали сильное нервное напряжение, на втором месте оказался шум (22,5±0,7%). Суммарно в 36,5±3,0% случаев отмечено вредное воздействие таких факторов, как вибрация, УВЧ, радиация, химические вещества, психоэмоциональный стресс. Установлено, что в нормальных условиях трудились только 13,0±1,5% рес-

пондентов. На вопрос: «Влияют ли производственные факторы на возникновение болезней зубов?» — ответили утвердительно 56,5±2,0% взрослых членов семей. Отрицательный ответ дали 21,7±2,0%, затруднились с ответом 21,8±2,0% опрошенных.

Взаимосвязь общего и стоматологического здоровья прослеживалась в неоднозначной оценке респондентов отношения к собственному здоровью. Здоровыми считали себя только 3,7±0,2%, практически здоровыми — 66,3±2,3% опрошенных. Имели хронические заболевания 22,2±0,8% и часто болели 7,8±0,1% респондентов. Считали, что общее состояние организма оказывает влияние на стоматологическую заболеваемость 84,0±4,0% анкетированных; 16,0±3,0% опрошенных не признавали наличия такой связи.

В число трех ведущих факторов, определяющих стоматологический статус, вошли болезни зубов (22,1±3,0%), болезни органов пищеварения (18,2±2,5%), простудные и ЛОР-заболевания (по 14,3±2,0% случаев). В число пяти ведущих факторов, непосредственно приводящих к болезням зубов и полости рта, отнесены: плохой уход за полостью рта (17,4±2,8%), несвоевременное лечение (16,0±2,0%) и злоупотребление сладким, нарушения питания и наследственность (по 14,5±1,5%).

Свое стоматологическое здоровье респонденты оценили следующим образом. На «отлично» — 6,9±0,5%, на «хорошо» — 24,2±0,5%, на «удовлетворительно» — 41,4±0,5%, «ниже удовлетворительного» — 10,3±0,7%, считали плохим — 17,2±0,7% от общего числа опрошенных. Прослеживается прямая сильная связь между стоматологическим статусом и стоматологическим здоровьем.

В основном респонденты осознавали отрицательное влияние негативных факторов образа жизни на стоматологическое здоровье. Так, например, в 81,5±2,4% случаев опрошенные считали, что сладкое влияет на возникновение болезней зубов и десен, 11,1±0,7% — сладкое не влияет на возникновение данной патологии, а остальные — 7,4±0,5% — не задумывались над этим вопросом. В то же время 75,0±1,5% респондентов предпочитали употреблять сладкое с чаем и кофе. Детей старались ограничить в сладком 68,0±2,2%, не ограничивали вовсе 28,0±1,5%, родителей.

Мировая стоматологическая практика убедительно доказывает, что в настоящее время сохранить здоровые зубы и ткани пародонта, а также улучшить сложившуюся ситуацию возможно лишь путем внедрения в повседневную практику методов профилактики стоматологических заболеваний [5].

11,0±0,5% из общего числа анкетированных членов семей никакой профилактики кариеса не проводили. Необходимость посещения стоматологического кабинета с профилактической целью признавали 98,6±1,0% опрошенных, но в 65,4±3,0% случаев профилактическая санация совмещалась с посещением по поводу лечения зубов или осуществлялась по

направлению врачей, проводивших организованные медицинские осмотры.

Заболевания зубов и полости рта имели $25,6 \pm 1,7\%$ взрослых, но только $8,0 \pm 0,7\%$ из них состояли на диспансерном учете у стоматолога.

По результатам нашего исследования, половина респондентов ежедневную чистку зубов считали достаточной мерой профилактики кариеса. Дополнительными средствами ухода за полостью рта не пользовались $50,0 \pm 2,0\%$ анкетированных. Стоматологические нити (флоссы) применяли $35,7 \pm 1,9\%$ и зубные эликсиры – $14,3 \pm 1,1\%$ опрошенных. В то же время о существовании дополнительных средств по уходу за полостью рта знали $69,2 \pm 2,3\%$ респондентов, но не приобретали их из экономических соображений.

Регулярно чистили зубы $96,3 \pm 0,6\%$, от случая к случаю – $3,7 \pm 0,5\%$, причем $55,2 \pm 2,4\%$ респондентов считали, что таким образом они сохраняют зубы. О том, что чистка зубов позволяет реже обращаться к врачу по поводу лечения заболеваний полости рта, думали $24,1 \pm 1,2\%$, а $17,2 \pm 1,5\%$ опрошенных лиц чистили зубы лишь затем, чтобы избавиться от запаха изо рта.

В силу привычки обременяли себя туалетом полости рта $3,5 \pm 0,7\%$ респондентов. Чистили зубы два раза в день $46,1 \pm 3,5\%$ взрослых и $24,0 \pm 1,2\%$ детей, только утром – $34,6 \pm 1,7\%$ взрослых и $36,0 \pm 1,6\%$ детей, только вечером – $15,4 \pm 2,4\%$ взрослых и $24,0 \pm 1,8\%$ детей. Ответы на вопрос о продолжительности процедуры чистки зубов разделились на три варианта: быстро – $51,8 \pm 4,0\%$, длительно – $44,4 \pm 3,5\%$, «до блеска» – $3,8 \pm 0,1\%$ респондентов. Большинство ($76,9 \pm 4,8\%$) опрошенных были обучены чистке зубов с двух лет. Остальные $23,1 \pm 1,4\%$ указали, что чистить зубы научились в 15 лет и старше.

Респонденты в $39,3 \pm 1,0\%$ случаев отдавали предпочтение зубной щетке с прямой поверхностью, щетки с непрямой поверхностью типа Vision предпочли $32,1 \pm 1,0\%$, типа Advantage – $7,0 \pm 0,4\%$, типа Exceed – $14,2 \pm 0,5\%$, (в основном дети), типа 3D Excel – $7,1 \pm 0,6\%$ лиц. Однако только третья часть респондентов меняли зубные щетки один раз в три месяца, $29,6 \pm 2,5\%$ опрошенных лиц проводили эту процедуру их один раз в полгода, остальные указывали еще большие сроки либо пользовались щетками, пока «не разлохматятся». По многочисленным литературным данным, зубные щетки следует менять каждые 2–3 месяца при ежедневной двухразовой чистке зубов [8].

Из ответов анкетированных можно сделать вывод, что в большинстве семей пользуются традиционными методами чистки зубов, передающимися от родителей ($80,8 \pm 2,0\%$), «никто не обучал» – $15,4 \pm 1,8\%$, и только в $3,8 \pm 0,9\%$ случаев знания респондентами были получены от зубных врачей или врачей-стоматологов [5].

Следовательно, только немногие респонденты были обучены применению зубных щеток, распо-

ложению их по отношению к десне, характеру движений, начиная с вертикальных, возвратно-поступательных и заканчивая круговыми массирующими движениями. Как и ожидалось, опрошенные взрослые члены семей приобретали зубную пасту по совету врача на приеме ($51,8 \pm 3,4\%$) или под влиянием информационной рекламы ($22,2 \pm 2,0\%$). Только $4,0 \pm 0,1\%$ лиц не были довольны купленной зубной пастой, $40,0 \pm 2,2\%$ – удовлетворены покупкой. Более половины ($56,0 \pm 3,0\%$) респондентов, использующих купленную ими пасту, вообще не задумывались о ее свойствах и качестве. Аналогичные данные были получены при изучении эффективности индивидуальной гигиены полости рта с использованием различных зубных паст в лечении болезней пародонта [2].

К моменту проведения опроса $40,7 \pm 2,4\%$ опрошенных взрослых сохранили 30 зубов, $20,8 \pm 2,4\%$ – 28 зубов, $38,5 \pm 2,4\%$ – менее 26 зубов. У лиц, имевших менее 30 зубов, в $52,0 \pm 2,5\%$ случаев зубы были удалены путем хирургического вмешательства, выпали по разным причинам у $20,0 \pm 2,0\%$, в результате некачественного лечения удалили зубы у $20,0 \pm 2,0\%$, при челюстно-лицевых травмах потеряли зубы $8,0 \pm 1,3\%$ респондентов. У детей в возрасте до 5 лет физиологическую потерю зубов (смена прикуса) отметили $4,2 \pm 0,2\%$, в 6–7 лет – $29,1 \pm 2,3\%$, в 12–17 лет – $20,8 \pm 2,0\%$, в 21–30 лет – $20,8 \pm 2,0\%$, в 31–40 лет – $4,2 \pm 1,0\%$ опрошенных родителей.

Организационные аспекты стоматологической помощи в основном отражены в ответах респондентов с точки зрения «предпочтения», а не реального обращения. Полученные ответы свидетельствуют о том, что половина ($56,0 \pm 2,0\%$) опрошенных предпочитали обращаться за стоматологической помощью в государственные и муниципальные учреждения, а $44,0 \pm 2,3\%$ – в частные клиники. Это во многом определяется особенностями мотивации населения к получению стоматологической помощи [3].

Качество стоматологической помощи респонденты оценивали по уровню ресурсного обеспечения. $32,6 \pm 2,0\%$ из них считали, что качество стоматологической помощи и организация обслуживания пациентов выше в крупных специализированных учреждениях, независимо от формы собственности.

Уверенность в качестве стоматологической помощи опрошенные лица обосновывали следующим образом: $42,8 \pm 2,5\%$ испытали «на собственном опыте», $28,6 \pm 1,7\%$ выбрали суммарно «хорошее отношение и гарантия», $10,7 \pm 1,5\%$ привлекла экономическая доступность, $17,9 \pm 1,9\%$ затруднились с ответом. $60,0 \pm 2,4\%$ респондентов оценили качество стоматологических услуг на «удовлетворительно», $24,0 \pm 2,1\%$ на «хорошо». Никто не оценил их на «отлично», «неудовлетворительную» оценку поставили $12,0 \pm 1,6\%$ опрошенных. Аналогичные результаты были получены при анализе обращаемости населения в стоматологические учреждения Москвы [7].

На основании результатов анкетирования можно сделать вывод, что четвертая часть опрошенных активно посещали стоматолога один раз в полгода, один раз в год – $37,0 \pm 2,4\%$, по необходимости – $29,7 \pm 1,2\%$ (при зубной боли – $22,2 \pm 2,1\%$ и при образовании полости в зубе – $7,5 \pm 1,0\%$). Годами не посещали стоматолога – $7,4 \pm 1,0\%$ опрошенных. При этом в $48,6 \pm 2,0\%$ случаях целью посещения являлось лечение зубов и десен, $8,6 \pm 1,1\%$ посещений были связаны с острой болью и протезированием. В $17,1 \pm 1,5\%$ случаях целью посещений было удаление или лечение зубов. Это подтверждает данные литературы о характере обращаемости населения за стоматологической помощью [6]. Почти половина респондентов обращалась к стоматологу максимум 2 раза в год, не обращалась четвертая часть, $11,1 \pm 1,2\%$ обращались 3 раза в год, $14,8 \pm 1,0\%$ лиц – 4 раза и чаще. Недостаточный уровень обращаемости к стоматологам и зубным врачам респонденты объясняли различными причинами: эмоциональным страхом перед болью ($18,2 \pm 1,6\%$), ленью ($4,5 \pm 0,8\%$), без причины ($31,8 \pm 1,9\%$), отсутствием страхового медицинского полиса ОМС ($4,5 \pm 0,8\%$) и отсутствием денежных средств ($41,0 \pm 2,0\%$). На альтернативный вопрос – является ли отсутствие денежных средств причиной отказа от стоматологических услуг – $58,3 \pm 2,4\%$ опрошенных ответили утвердительно. Из числа обратившихся за стоматологической помощью в различное время платили за услуги в $96,0 \pm 0,8\%$ лиц.

Взаимодействие врача и пациента изучено в течение трех лет. В основном пациенты попадали на прием каждый раз к разным специалистам, хотя $42,3 \pm 2,0\%$ из них остановили свой выбор на конкретном враче. Он был сделан на основании повторности личных посещений, а также по совету родственников или знакомых. Критериями выбора врача были приемлемые цены, соответствующие результату. Внимательное отношение к себе отметили только $46,1 \pm 2,0\%$ пациентов, $15,4 \pm 0,6\%$ опрошенных здесь затруднились с ответом. Хотя $51,6 \pm 2,5\%$ анкетированных с прямой грубостью персонала не встречались, однако грубое отношение было отмечено со стороны работников регистратуры ($46,6 \pm 2,5\%$), врачей – $26,6 \pm 2,2\%$, медицинских сестер – $13,4 \pm 1,7\%$, младшего медицинского состава – $13,4 \pm 1,7\%$ случаев.

Нареканий на длительное ожидание приема врача со стороны пациентов не было отмечено, более часа тратили на ожидание приема единичные посетители. Информацию о сроках и схеме лечения получили 70 человек из 100, но довольны полученной информацией остались немногие – 15% анкетированных.

С целью подтверждения причинно-следственных связей влияния образа и качества жизни на состояние стоматологического здоровья применены методы парной корреляции, регрессионного и

дисперсионного анализа. Среди всей совокупности факторов $26 \pm 3\%$ оказывали прямое сильное и $74 \pm 3\%$ – опосредованное влияние. Были выбраны 3 результирующих признака: «Как Вы оцениваете свое здоровье», «Оцените состояние полости рта» и «Количество посещений к стоматологу» и установлена зависимость влияния на них 18 факторных признаков. Полученные данные показали, что их влияние на состояние здоровья респондентов было не существенно (слабая связь, $r < 0,3$). В то же время связь между факторными признаками и оценкой состояния полости рта была средней силы (r – от $0,39$ до $0,59$). Аналогичные данные получены между факторными признаками и частотой посещения стоматолога.

В заключение необходимо отметить, что полученные нами данные убедительно свидетельствуют о необходимости широкого применения социологических исследований для изучения стоматологического здоровья и оценки эффективности оказания населению стоматологической помощи.

Литература

1. Агаджанян А.А., Алимский А.В., Куликов Р.Н. // *Новое в стоматологии*. – 1999. – № 2. – С. 56–60.
2. Аглевцева С.В. *Эффективность индивидуальной гигиены полости рта с использованием различных зубных паст в лечении болезней пародонта*. – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1996.
3. Алимский А.В., Смоленский А.А. // *Экономика и менеджмент*. – 2000. – № 2. – С. 50–51.
4. Беляков Е.В. // *Сборник научных трудов ММСИ*. – М., 1993. – С. 12.
5. Кузьмина Э.М., Смирнова Т.А. // *Новое в стоматологии*. – 1999. – № 6. – С. 32.
6. Латышев С.В. // *Стоматология*. – 1992. – № 3–6. – С. 82–84.
7. Любенко О.Г., Алимский А.В. // *Экономика и менеджмент в стоматологии*. – 2001. – № 1. – С. 71–73.
8. Максимовский Ю.М., Болотникова Э.Т., Заблодская Н.В. // *Экономика и менеджмент в стоматологии*. – 2001. – № 1. – С. 55–61.

Поступила в редакцию 11.09.2007.

VLADIVOSTOK RESIDENTS' DENTAL HEALTH (BASED ON THE RESULTS OF SOCIOLOGICAL STUDIES)

E.B. Krivelevich, I.V. Shvedenko

Vladivostok State Medical University, Municipal Dental Clinic (Vladivostok)

Summary – The paper summarizes data from sociological studies of Vladivostok residents' dental health (questioning of 600 persons, including 200 children). Variation and correlation methods of statistic analysis allow to show correlation between respondents' cultural level and financial well-being, and quality of dental care. As reported, there is a great need to widely apply sociological studies in efforts to research into the dental health and assess the efficiency in rendering dental care.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 88–91.

УДК: 616.895.8-053.2(571.63)

С.П. Генайло, О.В. Вьюгова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕТСКОЙ И ПОДРОСТКОВОЙ ШИЗОФРЕНИИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: шизофрения, дети и подростки, болезненность.

Как показали ряд авторов, состояние психического здоровья детей и подростков в нашей стране в последние годы прогрессивно ухудшается [2–4, 6, 10]. Н.М. Иовчук и А.А. Северный характеризуют его как катастрофическое [7].

Шизофрения – хроническое психическое заболевание, возникающее преимущественно на основе наследственного предрасположения и характеризующееся сочетанием специфических изменений личности в виде аутизма, эмоционального уплощения, снижения активности, утраты единства (расщепления) психических процессов с разнообразными продуктивными расстройствами [8]. Результаты эпидемиологических исследований общей популяции больных шизофренией показали, что в возрасте от 9 до 17 лет заболевание начинается у 31,3% больных, причем наиболее часто начало заболевания отмечается в пубертатном возрасте (23,4%), в то время как в детском (от 0 до 11 лет) – примерно в 3 раза реже [11].

Однако наследственную отягощенность не следует воспринимать фатально, так как реализация наследственных детерминант происходит во взаимодействии с рядом внешних факторов, в частности с психотравмирующими, действующими в раннем детском возрасте и сочетающимися в большинстве случаев с неблагоприятными социальными условиями развития ребенка [1].

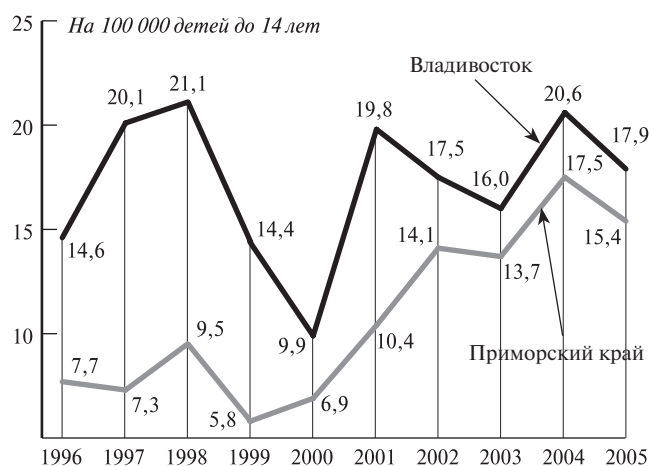


Рис. 1. Болезненность шизофренией детей до 14 лет во Владивостоке и Приморском крае в 1996–2005 гг.

По данным И.В. Макарова, в Санкт-Петербурге у детей до 14 лет включительно в течение последнего времени показатели первичной заболеваемости шизофренией практически не повышаются. Показатели же болезненности несколько увеличиваются: 0,24 на 1 000 населения в 2000 г., 0,26 – в 2001 г. и 0,27 – в 2002 г., т.е. абсолютное число больных шизофренией в детской популяции растет. В зарубежной литературе приводятся такие показатели распространенности шизофрении среди детей до 12 лет: 0,17–0,40 на 1 000 соответствующего населения (чем ближе к пубертату, тем выше частота манифестации шизофрении) [12].

В соседнем с Приморьем Хабаровском крае в 1997 г. среди детей до 14 лет включительно с диагнозом «шизофрения» состояло под наблюдением психиатра 9 человек на 100 тыс. населения соответствующего возраста [5].

Нами исследована болезненность шизофренией по Приморскому краю за 10 лет (1996–2005 гг.) среди детей (от 0 до 14 лет) и среди подростков (от 15 до 17 лет) по материалам статистического отдела Краевой психиатрической больницы № 1 (г. Уссурийск). Определен рост данного показателя в течение исследуемого периода среди детей в 2 раза – с 7,7 в 1996 г., до 15,4 на 100 тыс. в 2005 г. Выявлена существенная разница аналогичного показателя по г. Владивостоку по сравнению с Приморским краем (рис. 1).

Установленную разницу показателей мы склонны объяснять значимостью социальных факторов в манифестации шизофрении среди детей до 14 лет. Очевидно, социализация таких детей в урбанизированном населенном пункте сопряжена с более высокими требованиями к формирующейся личности, чем в регионах края. Следует заметить, что показатель болезненности шизофренией среди детей до 14 лет в Приморском крае за 1997 г. (7,3) ниже аналогичного показателя в Хабаровском крае (7 и 9 на 100 тыс. населения данного возраста соответственно).

Показатели болезненности шизофренией среди подростков (рис. 2), как и следовало ожидать, по краю и по г. Владивостоку значительно превышали



Рис. 2. Болезненность шизофренией подростков во Владивостоке и Приморском крае в 1996–2005 гг.

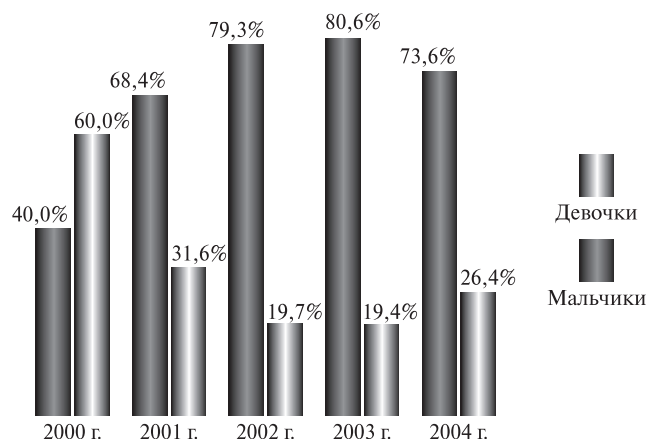


Рис. 3. Сравнительная характеристика болезненности шизофренией по полу среди детей и подростков во Владивостоке.

аналогичные показатели среди детей до 14 лет. В 1996 г. они составили 48,3 по краю и 43,7 на 100 тыс. населения соответствующего возраста по Владивостоку. К 2005 г. отмечено увеличение болезненности шизофренией среди подростков по краю до 62,7 и до 52,4 на 100 тыс. населения по г. Владивостоку (рис. 2). Обращает на себя внимание сближение показателей болезненности шизофренией среди подростков по городу и краю, так как для манифестации шизофрении в подростковом периоде, очевидно, определяющее влияние имеют конституционально-биологические факторы. Следует отметить наибольшие значения показателей болезненности шизофренией среди подростков в 1998 г. и резкое снижение их в 2001 г. Такие «виражи», возможно, объясняются региональным изменением критериев диагностики шизофрении в связи с переходом на МКБ-10.

Были изучены половые различия болезненности шизофренией среди детей и подростков во Владивостоке. Установлено увеличение доли лиц мужского пола среди страдающих шизофренией, что не противоречит литературным данным (рис. 3). Так, В.А. Мамцева и О.Д. Сосякало считают, что мальчики заболевают ранними формами шизофрении в 3,5 раза чаще, чем девочки [9].

Таким образом, болезненность шизофренией среди детей и подростков в Приморском крае за последние десять лет несколько увеличилась, особенно среди детей в регионах. Во Владивостоке за указанный период отмечено почти двухкратное увеличение числа мальчиков в общей популяции больных ранними формами шизофрении.

При планировании настоящего исследования ожидалось получение данных о решающем влиянии возраста и пола на распространенность ранних форм шизофрении, что и подтвердилось. Кроме того, было установлено, что за последние десять лет по Приморскому краю болезненность детской шизофренией увеличилась в 2 раза и в 2005 г. существенно приблизилась к аналогичному показателю по г. Владивостоку, где он за истекший период увеличился только в 1,2

раза, что можно объяснить более значимым влиянием социальных факторов на манифестацию заболевания у детей в отличие от шизофрении у подростков, распространенность которой в течение исследуемого периода практически не отличалась. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что количественный и качественный анализ эпидемиологии детской и подростковой шизофрении в Приморском крае является достаточно актуальным и нуждается в дальнейшем более детальном изучении.

Литература

1. Башина В.М. Ранняя детская шизофрения (статистика и динамика). — М.: Медицина, 1989.
2. Волошин В.М., Вострокнутов Н.В., Козлова И.А. // Социальная и клинич. психиатрия. — 2001. — Т. 11, вып. 1. — С. 34–37.
3. Волошин В.М., Казанцев Б.А., Шевченко Ю.С., Северный А.А. // Социальная и клинич. психиатрия. — 2002. — Т. 12, вып. 2. — С. 5–9.
4. Гурович И.Я., Голланд В.Б., Зайченко Н.М. Динамика показателей деятельности психиатрической службы в России (1994–1999). — М.: Медпрактика, 2000.
5. Деятельность психиатрической службы Хабаровского края в 1997 г. (Статистический справочник) Хабаровск.: Статист, 1998. — 37 с.
6. Дмитриева Т.Б. // Рос. психиатр. журн. — 1999. — № 3. — С. 9–14.
7. Иовчук Н.М., Северный А.А., Шевченко Ю.С. // Независимый психиатр. журн. — 1998. — № 2. — С. 34–35.
8. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста: руководство для врачей. — М.: Медицина, 1979.
9. Мамцева В.Н. Детская и подростковая психиатрия: учеб. пособие / под ред. Ю.С. Шевченко. — М.: Медицина, 2003.
10. Шевченко Ю.С., Северный А.А., Иовчук Н.М. // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1998. — Т. 98, № 9. — С. 37–40.
11. Шмаонова Л.М., Либерман Ю.И., Вроно М.Ш. // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1980. — Т. 80, № 10. — С. 1514–1520.
12. Green W.H. Психозы у детей. — СПб.: Питер, 2004.

Поступила в редакцию 05.12.2007.

PREVALENCE OF CHILDREN'S AND TEENAGE SCHIZOPHRENIA IN PRIMORYE REGION

S.P. Genailo, O.V. Vyugova

Vladivostok State Medical University (Vladivostok)

Summary — Morbidity of schizophrenia across Primorye regional for 10 years (1996–2005) among children (from 0 till 14 years) and among teenagers (from 15 till 17 years) on materials of a statistical department of Regional psychiatric hospital No. 1 (Ussuriysk) is investigated. Growth of a parameter of morbidity by schizophrenia in territory among children in 2 times, with 7.7 on 100 thousand in 1996, up to 15.4 in 2005 is certain, the essential difference of a similar parameter on a to Vladivostok (14.6 in 1996 and 17.9 in 2005) is revealed. Parameters of morbidity of schizophrenia among teenagers changed from 48.3 up to 62.7 on territory and from 43.7 up to 52.4 on 100 thousand population on a to Vladivostok.

УДК 123:5

В.П. Шаповалов

ПРОБЛЕМА ГЕНЕЗИСА ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ СВОБОДЫ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННОЙ ЕСТЕСТВЕННОЙ НАУЧНОЙ КАРТИНЫ МИРА

Приморская краевая организация Всероссийского общества слепых (г. Владивосток)

Ключевые слова: свобода, морфоген, морфосоциоген, морфоантропосоциоген.

Актуальность проблемы генезиса человеческой свободы вытекает из идеи всеобщей сущности свободы, объективной и субъективной необходимости каждодневного ее обновления, воспроизведения, борьбы за нее. Развитие науки и техники, рост качества жизни, столкновение интересов, безопасность человеческого существования требует этого. Проникновение в глубь материи и просторы вселенной, сознательного и бессознательного не остается в стороне от данной проблемы.

«Самопроизвольная» созидающая и разрушающая внутренняя активность материи суть абсолютная ее свобода. Она осуществляется в биологической, социальной и в других формах, еще неизвестных и недоступных нам. Та часть абсолютной свободы, которая доступна и выражена в наших возможностях и реальностях определений, фиксаций, преобразования, управления и которую можно предварительно назвать относительной, возобновляется, производится, воспроизводится, содержит в себе инновационную деятельность как психический процесс. Но та часть абсолютной материи, которая остается за порогом человеческой практики, необратима, не возобновляется по-человечески или социально-биологически. Она содержит в себе и для себя объективную внутреннюю инновационную действительность в виде достоверных общих физико-химических, корпускулярно-волновых и иных процессов.

Человеческая свобода есть исторически обусловленный и прогрессивно направленный процесс самореализации индивидом и обществом своих деятельностно-творческих сил и способностей посредством познания и практического преобразования природной и социальной необходимости на основе противоречивого взаимодействия и развертывания неисчерпаемых всеобщих и особенных спонтанно-творческих сил вселенной.

Такое описание феномена свободы способно придать ей значение атрибута материи как таковой не только в форме возможности, но и в действительности. Оно вытекает из современной теории эволюции, динамики и термодинамики, квантовой механики, предполагает наличие двух типов изменений: с одной стороны, спонтанное изменение неживой материи, направленное к равновесию, с другой стороны, изменение,

определяемое и управляемое человеческим сознанием. Человеческая свобода выросла из биологической и имеет в качестве важнейшего, но не единственного инструмента — разум. Свобода макро- и микробиосистем ограничена своими максимальными формами отражения в виде отдельных элементов человеческой психики и поведения. Подобно тому, как турбулентное (или физически относительно упорядоченное) движение, обладающее большим количеством коллективных степеней свободы, может образовать весьма сложные пространственно-временные структуры в сильно неравновесных, неустойчивых и необратимых ситуациях из физического хаоса, так и биологическая форма движения материи в сущности своей также синтетична. Обладая разнообразными степенями свободы и подчиняясь объективной тенденции прогрессивной вселенской эволюции, она создала новый, более совершенный, более упорядоченный и организованный тип материи — человеческий социум, человеческую социально-биологическую диссипативную структуру — с ее более высоким уровнем свободы — в сильно неравновесных условиях из макроскопического и микроскопического биологического хаоса [1, 7]. Этот уровень характеризуется своей универсальностью и по своему существенному содержанию является синонимом человеческой свободы.

Умеренно альтернативной по отношению к марксистской концепции генезиса человеческой свободы [2, 5] является предлагаемая здесь модель комплексного подхода к исследованию данной проблемы. Акцент сделан на объективном характере возникновения и развития микроскопических живых структур, описанных в современной молекулярной и нейронной биологии и обеспечивающих возникновение человеческой свободы.

Человеческая свобода — суть макроявление, органически связанное с сущностью микро- и мегамира. Исходя из идеи всеобщей сущности свободы, предлагается идея о микросубстанциальном основании (уровне) человеческой свободы. Идея переходит в цель, которая концептуально реализуется следующим образом. По аналогии с существованием сравнительно небольшого числа основных молекул, необходимых для возникновения живых структур, морфогена, морфогенетического поля и т.д., предлагается микроскопическая субстанциальная модель генезиса человеческой свободы через сравнительно небольшое число особого рода биомолекул, генов, нейронов и их ансамблей, ответственных на ранних этапах за морфосоциоген и морфосоциогенетическое поле эмбриона и плода. Это пока еще только внутренняя сторона естественной сущности будущей человеческой свободы, которая со временем и при благоприятных условиях превратится в действительность, во внешнее с преобладанием социального вместо чисто биологического, а также из микросоциума, точнее из микроморфосоциума — в макроморфосоциум [3, 4]. В процессе рассмотрения данной проблемы в обозначенном аспекте неизбежно

обнаружение качественных структурно-функциональных различий перечисленных выше компонентов.

Каждая биоструктура обладает внутренней жизненной силой и свойственными ей специфическими степенями бессознательной свободы, выражающейся в разнообразных формах животной активности, приводящей к изменениям и преобразованиям живого и среды. Наряду с индивидуальностью каждой биоструктуры присуща и коллективность – прообраз человеческой социальности [4, 10]. Последняя выражается в таких понятиях, как социальное животное, социальное поведение, социальная иерархия, социальное регулирование, парасоциальный путь формирования групп, социальный стресс, влияющий на эндокринную систему.

В соответствии с требованием философской науки, состоящем в доказательстве необходимости и саморазвитии исследуемого предмета, отметим, что внутренняя жизненная сила биоструктуры становится внешней. Она объективируется в определенных специфических степенях бессознательной свободы в форме двигательной активности, манипуляций средствами самозащиты, самосохранения, самоконтроля, репродукции, выбора и вообще в рефлекторной целостной жизнедеятельности. Более того, она способна совершить скачок к сознательной свободе при благоприятных климатических или внутрибиологических условиях. В результате такая социально-спонтанная биоструктура смогла трансформироваться в сознательную, человеческую [5, 8]. Она оказалась перед выбором – погибнуть или выжить. Роль морфосоциогена, его молекул здесь оказалась решающей, микросубстанциальной. Она облегчила скачок к сознательной самовоспроизводящейся орудийной деятельности и кооперации.

Однако возникновение и развитие человеческой свободы необязательно связано с глобальной или локальной катастрофой. Оно могло быть следствием благоприятных экологических, в частности мутагенных, процессов на земле и в космосе. Нельзя уйти от признания того, что в реальной человеческой свободе содержится и космологический фактор. Всякий предмет и его содержание оправдывают себя лишь как моменты целого. А целое как конкретное суть мозаика неравновесности, неустойчивости диссипативных структур и их противоположности обратимых и необратимых физических и психофизических процессов, спонтанно творческой эволюции материи.

Вдали от равновесия могут происходить невероятные процессы самоорганизации [6, 9]. При таком подходе проблема происхождения и развития социальной свободы приобретает в первую очередь природно-биологический, а затем и социально-биологический смысл. Земные и космические процессы спонтанно и сознательно вызвали к жизни различные формы самоорганизации материи в качестве дифференцированных носителей проявлений свободы (как всеобщего свойства пульсирующей материи и антиматерии).

Подводя итог вышеизложенному, можно утверждать следующее:

1. Морфосоциоген человека – гормональное вещество, вырабатываемое особой группой нервных клеток и постоянно поступающее в кровь ввиду кратковременности своего существования. По нашему мнению, этот особый вид морфосоциогена семейства гоминид стал системообразующим морфосоциогенетического поля (в широком смысле) как микробиологической среды, необходимой для развития человеческого зародыша. Социально ориентированная дифференциация зиготы зависит от ее положения в этом поле. Она в силу своей внутренней самодетерминации реагирует на данный градиент. Такой градиент мог действительно возникнуть в биоструктуре, оказавшейся в сильно неравновесном состоянии, где в действие вступали нелинейные, случайные процессы и отношения, а также механизм автокатализа [6, 7];

2. Морфосоциогенетическая информация дальнейшего развития человеческого эмбриона, содержащаяся в нуклеиновых кислотах и обнаруживающая себя в особых ферментах, поддерживающих данную форму социальности, связана со специфичным типом клеточного, и в том числе нейронного, белка, который в небольшом количестве имеется лишь в организме человека [3, 8]. Зигота также содержит этот белок и синтезирует особый набор протеинов в качестве строительного биохимического материала. Данная локальная сравнительная характеристика белка современного человека и антропоида наводит на мысль о том, что именно этот биологический материал выполняет «сознательную» социальную функцию в трех аспектах: «в себе» сознательного, становящегося поведенческого и разумно творческого, творящего морфосоциогенетического поля;

3. Правомерно говорить о наличии морфосоциогена и морфосоциогенетического поля как о разнотипных носителях свободы на уровне зародыша человека и животного, а также на уровне развивавшейся животной и человеческой социальности и их свободе.

4. Генетически запрограммированная дифференциация зиготы, которая предполагает разнообразие комбинаций простых и более сложных нейронных клеток и которая программирует генезис соответствующих микробиологических, химических и других условий, может успешно протекать, раскрывая в себе специфически выделенное антропосоциогенетическое направление, только будучи в определенной морфосоциогенетической среде [1, 9]. Существует множество типов внутренней, в частности внутриматочной, среды для развития оплодотворенной клетки. Назовем те из них, реальность которых доказана научно-экспериментальными данными: морфогенетический, морфосоциогенетический, морфоантропосоциогенетический. В данном случае они синонимы жизненного поля, обладающего пространством и временем. Им соответствуют морфоген, морфосоциоген,

морфоантропосоциоген как ядровые системообразующие компоненты. А это значит, настоящая и будущая эмбриональная среда, а также внутренняя и внешняя внеэмбриональная макросреда должна содержать в себе потенциальную сознательную и бессознательную свободу. Это – внешняя детерминация, или необходимость, могущая стать актуальной свободой. А оплодотворенная клетка суть часть локального целого. Она актуализирует потенциальную свободу данной микробiosреды, обладая своей внутриклеточной самодетерминацией. Следовательно, свобода носит диффузный, всеобщий характер, ибо внешняя действительность в форме морфосоциогенетического поля шаг за шагом превращается в подлинно внутреннее развивающегося плода. Более масштабный уровень материальной действительности также не мог оставаться в стороне от естественного процесса локальной самоорганизации материи.

Таким образом, переход от бессознательного морфосоциогенетического к разумному потенциальному морфосоциогенезу через соответствующее морфосоциогенетическое поле осуществляется путем качественной спонтанной реорганизации отдельных звеньев одноклеточных и многоклеточных структур и их функций [2, 10]. Причины здесь те же: неустойчивость, неравновесность, нарушение симметрии, единство борьбы и сотрудничества живого и неживого, социального и асоциального, случайность и необходимость. Скачок спонтанно произошел под действием имманентной творческой силы материи и закрепился в новой живой отражательной структуре, в каком-то ее звене или подструктуре. Он стал закономерно воспроизводиться, изменяя содержание в целом бессознательного морфосоциогена и морфосоциогенетического поля. Возник новый тип биологического и социального, новый тип всеобщей свободы как таковой.

Литература

1. Блум Ф., Лейзерсон А., Хофстедгер Л. *Мозг, разум и поведение*. – М.: Мир, 1998.
2. Дришв Г. *Витализм. Его история и система*. – М.: Наука, 1915.
3. Киселев Л. // *Наука и жизнь*. – 2001. – № 5. – С. 20–28.
4. Мак-Фарленд Д. *Поведение животных*. – М.: Мир, 1988.
5. *Марксистско-ленинская теория исторического процесса. Исторический процесс: действительность, материальная основа действительности, первичное и вторичное* / ред. Ю.К. Плетников. – М.: Наука, 1981.
6. Попов А.П. *Антропогенез*. – Владивосток: ДВГМА, 2001.
7. Пригожин И., Стенгерс И. *Время, хаос, квант*. – М.: Прогресс, 1999.
8. *Хронология эволюции человека* // *Наука и жизнь*. – 2001. – № 6. – С. 104–105.
9. Эйген М. *Самоорганизация материи и эволюции биологических макромолекул* / пер. с англ. – М.: Мир, 1973.
10. Eibl-Eibesfeldt Irenaеus *Grundriss der vergleichenden verhaltensforschung Ethologie*. – Muenchen-Zuerich, 1987.

Поступила в редакцию 15.01.2007.

THE PROBLEM OF HUMAN FREEDOM GENESIS IN TERMS OF MODERN SCIENTIFIC WORLDVIEW

V.P. Shapovalov

Primorsky Krai Regional Organization of All-Russian Blind Association (Vladivostok)

Summary – The paper discusses relevance and conceptuality of the problem of human freedom genesis, and provides detailed definition of this concept from modern scientific standpoint. Special attention is focused on genetic aspects of origin and evolution of human freedom.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 94–96.

УДК: 61(091)(571.63):«364»

Г.П. Исаева, И.П. Шевченко, Е.В. Карашук,
И.А. Захарова

ДРАМАТИЧЕСКИЕ СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ ПРИМОРЬЯ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: медицина, история, Приморье.

После вхождения в 1854 г. Приморской области в состав России, возникла необходимость заселения и освоения обширных земель юга Дальневосточного региона. Переселенцы прибывали сухопутным, морским, а позднее и железнодорожным путем. Среди них были широко распространены туберкулез и проказа, болели целыми семьями. Высока была смертность, особенно

среди детей. В то время во Владивостоке не существовало ни одного лечебного учреждения для гражданского населения. Военно-морской госпиталь, открытый в городе в 1872 г., был перегружен и принимал гражданских лиц лишь в исключительных случаях [1].

По инициативе заведующего переселенческим управлением Ф.Ф. Буссе в 1886 г. во Владивостоке была создана первая амбулатория для переселенцев, которой заведовал городской (санитарный) врач Н.А. Мякотин. Вскоре он превратил амбулаторию в стационар. Деятельность Н.А. Мякотина была прервана эпидемией брюшного тифа, во время которой он погиб. Большую роль в развитии приморской медицины сыграло созданное в 1894 г. Общество врачей Южно-Уссурийского края, по инициативе которого был проведен сбор пожертвований на строительство больницы. Первая (временная) городская больница была открыта в 1982 г. у подножия сопки Орлиной. Строительство корпусов велось в районе фельдшерского покоса, где были

возведены типовые больничные здания. Немаловажную роль в развитии здравоохранения Приморья тех лет играла и благотворительность.

24 января 1904 г. Япония разорвала дипломатические отношения с Россией и 26 января начала войну. В ночь на 27 января японский флот внезапно атаковал русскую эскадру, стоявшую на внешнем рейде Порт-Артура. Медицинская служба перешла на военное положение. С начала войны количество коек в морском госпитале было увеличено до 426, все было приготовлено для развертывания 1 600 мест в самом госпитале и дополнительного отделения на 150 мест в казармах Сибирского флотского экипажа. В годы Русско-японской войны госпиталь оказывал квалифицированную помощь больным и раненым участникам обороны Порт-Артура, Цусимского сражения и других боевых операций на суше и на море. 22 февраля 1904 г. Владивосток был обстрелян отрядом японских кораблей, проникших в Уссурийский залив, но, к счастью, ни человеческих жертв, ни серьезных разрушений не было. Активное участие в боевых действиях приняли врачи госпиталя П.И. Гомзяков, А.А. Попов, И.В. Ястребов, А.Ю. Зуев, Е.К. Яблонский, И.И. Августовский, а также корабельные врачи В.А. Андреев, А.М. Бантиков, В.А. Мерзляков, А.Ф. Озеров и др. [1].

Большую помощь военным медикам в годы войны оказало местное население, общественные благотворительные организации, церковь. Сотни женщин, сестер милосердия и санитарок, работали в стационарах, оказывали помощь раненым во время боя. На средства добровольного общества Красного Креста были организованы временные лазареты для оказания медицинской помощи раненым. Для предотвращения инфекционной заболеваемости и эпидемий были созданы 2 бактериологических и 8 дезинфекционных отрядов. 22 санитарных поезда совершили 179 рейсов и перевезли более 27 000 раненых и больных.

Эпидемии особо опасных (холера, натуральная оспа) и детских (дифтерия, скарлатина, коклюш, корь) инфекций регулярно возникали в Приморье. Во Владивостоке неоднократно появлялась опасность завоза чумы морским путем. Для охраны морских границ стала формироваться санитарно-эпидемиологическая служба, которая была представлена морской брандвахтой и санитарно-наблюдательной станцией. И все же, несмотря на все меры предосторожности, Приморье пережило две эпидемии чумы (в 1910 и 1921 г.). Во время последней эпидемии, унесшей свыше 500 человеческих жизней, погибли 8 медицинских работников: фельдшеры И.Д. Доброжанский, Н.А. Козлов, сестра милосердия С.М. Даниленко, санитары И.Е. Воробьев, Ф.П. Гадацкий, И.И. Короткевич, Г.Е. Мальцев и В.Г. Хазов.

В 1917 году спокойное течение жизни страны было прервано бурными социальными событиями. На территории Приморья находились войска адмирала Колчака и Народной революционной армии, партизанские соединения и казачьи части есаула Калмыкова.



Новая городская больница, вид с севера, 1900 г.

Здесь же высадились оккупационные войска Японии, США, Англии. Власть переходила от земства к Советам, от белочехов Дербера к адмиралу Колчаку, от эсера Медведева к купцам братьям Меркуловым. Ожесточенные боевые действия, разрушение экономики, голод, эпидемии уносили тысячи человеческих жизней. В крайне сложном положении оказалось здравоохранение. Помощь больным оказывалась лишь во Владивостокской городской больнице и военно-морском госпитале. Через госпиталь шло снабжение партизан медицинским имуществом. Когда Гражданская война приближалась к своему завершению, потоки беженцев и отступающие части белой армии захлестнули Никольск-Уссурийский и Владивосток. Эмиграция приняла массовый характер. В 20-е годы XX века из России в Китай эмигрировало не менее четверти миллиона человек. Только в Харбин выехало 175 тысяч беженцев и среди них врачи Н.Т. Коренев, Н.Я. Худькин, А.В. Линдер, М.Н. Юзefович, Г.А. Бергман, М.К. Коровко, С.Е. Мазин, В.Ф. Серебряков. В Шанхай с флотилией адмирала Старка убыли владивостокские врачи С.Ф. Гефельштейн, Н.Н. Кузнецов, С.Г. Фюстенберг, А.А. Шишло, К.В. Хохлачкин, М.А. Бергер, И.Е. Розенцвейг и другие. Здесь же, в Шанхае, поселились и бывшие врачи городской больницы Н.Н. Пчелкин, Н.И. Христенко, А.А. Михеев. Уехал в Америку Н.В. Ланковский. Материальное положение большинства эмигрантов было довольно тяжелым. Трудно сказать, как выжили бы они без помощи и поддержки местных благотворительных организаций.

25 октября 1922 г. Приморье было освобождено от интервентов. После пяти лет войны и разрухи начался трудный путь к возрождению. Тяжелые времена переживало и здравоохранение Приморья. Работу надо было начинать практически с нуля. Старый управленческий аппарат был ликвидирован. Созданный губернский отдел здравоохранения возглавил врач Г.П. Беляев. В дальнейшем здравоохранением Приморья руководили Н.Н. Нечаев, В.А. Анищенко, К.Н. Павленко. Большую помощь губздраву оказывали главные врачи К.И. Легков, С.С. Спасский, врачи И.И. Кусов, А.Б. Моисеев, В.В. Потеенко, Н.А. Кестлер, К.М. Розенкевич, Т.Н. Беляев и др. Важную роль

в оказании медицинской помощи населению продолжал играть военно-морской госпиталь. К 1940 г. была не только восстановлена медицинская сеть Приморья, но по сравнению с 1913 г. количество больниц выросло в пять, а фельдшерско-акушерских пунктов в тридцать раз. Были открыты 21 родильный дом, 38 женских и детских консультаций. Работали два средних медицинских учебных заведения, развивалась санаторно-курортная сеть, функционировал первый медицинский научно-исследовательский физиотерапевтический институт [2].

Началось интенсивное освоение таежных районов Приморья, и население встретилось с тяжелым, ранее неизвестным недугом, приводящим к смерти либо к инвалидности. О первых случаях клещевого энцефалита сообщил в 1935 г. невропатолог А.Г. Панов. Установить этиологию этого заболевания пытались врачи К.А. Григорович и А.М. Ткачева, однако их постигла неудача. Для решения этой сложной задачи на Дальний Восток были направлены лучшие научные силы страны. Первая экспедиция во главе с Л.А. Зильбером прибыла к месту работы в 1937 г. В ее задачу входило установление природы заболевания и обнаружение его возбудителя. Вторую экспедицию (1938 г.) возглавил академик Е.Н. Павловский. В ходе ее были разработаны меры профилактики и начаты исследования по созданию вакцины. В 1939 г. была организована третья экспедиция, возглавленная профессором И.И. Рогожиным, которая должна была изучить эффективность противэнцефалитной вакцины. Открытие возбудителя и переносчика клещевого энцефалита явилось золотой страницей истории отечественной вирусологии, а создание противэнцефалитной вакцины — научным подвигом. Н.В. Каган, Е.Н. Левкович, А.А. Смородинцев и Н.Л. Данковский проводили опыты самозаражения. М.П. Чумаков, В.Д. Соловьев и Гневыхшева переболели энцефалитом, давшим серьезные осложнения. Н.В. Каган, Н.Я. Уткина, Б.И. Померанцев погибли от этого тяжелого заболевания [3, 4]. М.П. Чумаков в последние дни жизни (в 1993 г.) принял решение о необходимости посмертного исследования его органов, что позволило изучить течение процесса спустя 56 лет от начала заболевания. Это уникальный случай в истории изучения инфекционных заболеваний!

В 30-е годы XX века медицинские работники Приморья пострадали от государственного террора наравне с другими группами населения. Первыми арестованными в 1935–1936 гг. были заведующий Артемовской горбольницей Н.Н. Воинов, начальник хирургического отделения Владивостокского военно-морского госпиталя Ревякин, заведующий главным отделением городской больницы г. Владивостока А.К. Мольбрехт. В 1937–1938 гг. политические репрессии приобрели массовый и более жестокий характер. В 1937 г. были арестованы председатель военно-врачебной комиссии ТОФ Ф.М. Монтрель, врач железнодорожной амбулатории Э.К. Фохт и врач санитарной инспекции станции Владивосток ДВЖД И.Г. Зинштейн, а также заве-

дующий гинекологическим отделением горбольницы Владивостока А.Б. Моисеев, его жена (З.М. Моисеева) — медсестра больницы Тихоокеанского водоздрава и брат (М.Б. Моисеев) — главный врач больницы Тихоокеанского водоздрава. По решению военной коллегии Верховного Суда СССР все арестованные в 1937 г. врачи были приговорены к высшей мере наказания и расстреляны. В 1938 г. в ход пошли сфабрикованные обвинения в массовом профессиональном вредительстве и шпионаже. Среди арестованных были Ворошилова — врач из Усурийска, Я.И. Ступель — врач санэпидлаборатории, Е.С. Нетупский — зубной врач, М.Ф. Кацель — хирург владивостокской железнодорожной больницы, Ф.Х. Симбердеева — зубной врач тетюхинской поликлиники, а также владивостокский врач С.С. Спасский, заведующий зубо-врачебным отделением поликлиники водоздрава В.Н. Прусевич, врач-ординатор поликлиники НКВД А.А. Тамм. Жертвами репрессий стали не только врачи, но средний и младший медицинский персонал учреждений Приморья: М.Ю. Клейн, В.И. Романчук, В.А. Куликов, Е.Н. Мартыненко, И.Ф. Корень, М.М. Фоменко, Н.Д. Левченко, Я.П. Хилкевич, И.Г. Демчук, Г.И. Зиллер, А.М. Ясинский, И.М. Клиз. Все арестованные были расстреляны. Оправдали и освободили из-под стражи лишь доктора Тамма.

Таким образом, освоение Приморских земель сопровождалось огромными людскими жертвами. Тяжелая участь постигла и первых медицинских работников, заложивших основы будущего здравоохранения и разделивших судьбы жителей края — они умирали в борьбе с эпидемиями инфекционных болезней, вели горькую жизнь эмигрантов, гибли в сталинских лагерях.

Литература

1. Григоренко Г.Ф. *История Владивостокского военно-морского госпиталя*. — Владивосток, 1985.
2. Каминский Ю.В., Мотавкин П.А. *Первый медицинский университет Дальнего Востока*. — Владивосток: Дальпресс, 1997.
3. *От шаманского бубна до луча лазера. Очерки по истории медицины Приморья*. — Ч. I / Исаева Г.П., Кривелевич Е.Б., Лищинский Б.Д. и др. — Владивосток: Дальпресс, 1997.
4. *От шаманского бубна до луча лазера. Очерки по истории медицины Приморья*. — Ч. II / Исаева Г.П., Кривелевич Е.Б., Лищинский Б.Д. и др. — Владивосток, 2000.

Поступила в редакцию 13.05.2006.

DRAMATIC CHAPTERS IN PRIMORSKY KRAI MEDICAL HISTORY

G.P. Isaeva, I.P. Shevchenko, E.V. Karaschuk, I.A. Zakharova
Vladivostok State Medical University

Summary — This essay treats of the first ten years of medical service in Primorye. It also concerns organizational issues of medical service during the Russian-Japanese and Civil Wars, and the Soviet period, and describes history of tick-borne encephalitis pathogen discovery and study.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 4, p. 96–98.

УДК 615.03(061.3)

IV ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

27–28 сентября 2007 г. во Владивостоке проходил IV Дальневосточный конгресс «Человек и лекарство». Организаторами конгресса явились администрация Приморского края, Владивостокский государственный медицинский университет и филиал СО РАМН «Дальневосточный научный центр». Основные направления конгресса:

- совершенствование формулярной системы на основе принципов доказательной медицины;
- внедрение клинических рекомендаций и стандартов в практическое здравоохранение;
- современная фармакотерапия основных заболеваний человека;
- инновационные лекарственные средства.

Пленарное заседание открыла вице-губернатор Приморского края Л.Н. Дроздова, прозвучали доклады «Роль ВГМУ в непрерывном медицинском образовании врачей Дальневосточного региона» (проф. В.А. Невзорова, Владивосток), «Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности страны» (проф. А.В. Дехнич, Смоленск), «ИБС. Редкие формы стенокардии» (проф. Ю.И. Гринштейн, Красноярск), «Кому нужно назначить статины?» (проф. Г.Н. Гороховская, Москва).

В рамках конгресса проведено 46 заседаний (из них 22 симпозиума, 9 школ и образовательных семинаров для практикующих врачей), прочитано 12 лекций, организован круглый стол по фармации и телеконференция. Прозвучало 265 докладов, 71 из них – доклады ведущих ученых из других городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Смоленска, Ростова-на-Дону, Ярославля, Новосибирска, Омска, Екатеринбурга, Красноярска, Иркутска, Барнаула, Благовещенска, Хабаровска.

Разнообразна тематика научных симпозиумов, на которых освещались современные проблемы практически всех разделов терапии: кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, ревматологии, эндокринологии, профпатологии, гепатологии, ВИЧ-инфекций, состоялись два заседания – по проблемам мужского здоровья и по вопросам интенсивной терапии критических состояний. Следует отметить хороший опыт так называемых междисциплинарных симпозиумов с участием специалистов различного профиля: «Цереброваскулярная патология в практике вра-

ча первичного звена» и «Мультидисциплинарный подход к проблемам мужского здоровья».

В рамках конгресса состоялись следующие школы для практикующих врачей по вопросам стандартизации и информатизации в здравоохранении: «Инфаркт миокарда. Вопросы догоспитального и госпитального лечения. Вторичная профилактика», «Плевральный выпот. Современный взгляд на проблему», «Вопросы стандартизации лекарственного обеспечения населения», «Современные аспекты лечения термических поражений», «Инфузионная терапия». Состоялись образовательные семинары по подготовке медицинских работников среднего звена: «Современные проблемы и пути их решения вакциноуправляемых инфекций». Как новые перспективные формы проведены телеконференция «Роль топической иммунизации в лечении и профилактике часто болеющих детей», обучающий семинар – мастер-класс «Сердечно-легочная реанимация», круглый стол «Региональные особенности формирования ассортиментной политики в системе аптечных предприятий».

Широка и разнообразна тематика лекций для практикующих врачей: проведены блоки лекций по аллергологии: «Атопический марш», «СМАРТ-терапия. Новые подходы к лечению бронхиальной астмы», «Терапия атопического дерматита у детей: от стереотипов к обоснованному алгоритму», «Крапивница – Национальный согласительный документ 2007 года», а также по неврологии: «Минимальные мозговые дисфункции: истоки, исходы, проблемы диагностики и профилактики последствий», «Синдром дефицита внимания, проблемы и пути решения. Стратегия – новые возможности терапии СДВГ», «Нейродегенеративные заболевания в практике врача первичного звена», «Эпилептология: современная стратегия лечения эпилепсии».

В работе конгресса приняло участие более 1300 врачей и провизоров, из них около 1150 человек (89%) из Приморского края, в том числе 960 из г. Владивостока. Более 150 человек представляли Сахалинскую, Камчатскую, Читинскую и Иркутскую области, Хабаровский край и Якутию. Из общего числа врачей, принявших участие в конгрессе, терапевты разных специальностей составили 43%, хирурги и врачи ОРИТ – 7% (следует учитывать, что в 12–14 сентября во Владивостоке состоялся большой хирургический форум – II съезд хирургов Сибири и Дальнего Востока), педиатры – 17%, акушеры-гинекологи – 9%, неврологи – 4%, психиатры – 1%, фармакологи и провизоры – 10%, врачи других специальностей – 5%, специалисты среднего медицинского звена – 4%.



На симпозиуме «Гепатиты у детей» в лекционном зале морфологического корпуса ВГМУ.

УДК 615.03(061.3)

11-я ДАЛЬНЕВОСТОЧНАЯ ВЫСТАВКА-ЯРМАРКА «ПЕЧАТНЫЙ ДВОР - 2007»

Во Владивостоке с 17 по 19 октября прошла 11-я Дальневосточная выставка-ярмарка «Печатный двор», организованная Приморской государственной публичной библиотекой им. А.М. Горького и Дальневосточным региональным учебно-методическим центром Минобразования России. Приветственный адрес участникам и гостям выставки направил председатель Законодательного собрания Приморского края Виктор Горчаков, возглавляющий также общественный комитет содействия развитию библиотек края. В выставке-ярмарке приняли участие более 50 издательских организаций и полиграфических предприятий Дальнего Востока, Забайкалья, Красноярского края, Санкт-Петербурга и представители Ассоциации книгоиздателей России (Москва). В рамках мероприятия прошли презентации электронного справочника «Территория: Приморский край» и 7-го выпуска информационно-аналитического журнала «Печатный двор. Дальний Восток России», были подведены итоги конкурса «Приморский край – территория чтения» и конкурса на лучшую электронную презентацию. На круглых столах участники мероприятия обсудили актуальные проблемы регионального книгоиздательства и распространения печатной продукции. Во время встречи с представителями Ассоциации книгоиздателей России были подняты вопросы финансирования малотиражных изданий, в том числе ву-

зовской книги. Состоялись презентации типографии «Платина» (Красноярск), прижизненных изданий В.К. Арсеньева из фондов Общества изучения Амурского края, ПГПБ им. А.М. Горького и Зональной научной библиотеки ДВГУ, издательств Магаданской области и ряда книг.

Стенд издательства «Медицина ДВ» привлекал внимание посетителей выставки не только собственными книгами, но и ретроспективой раритетных изданий из библиотеки А.М. Гусева, организованной научной библиотекой ВГМУ. Интерес к изданиям, представленным «Медициной ДВ», проявили не только медицинские работники и студенты нашего университета, но и многочисленные посетители, привлеченные актуальными учебными пособиями по психологии и медицине катастроф, а также оригинальностью оформления полиграфической продукции.

Издательство Владивостокского государственного медицинского университета приняло участие в двух номинациях конкурса «Книга года», проходившего в рамках выставки-ярмарки. На суд жюри были представлены пять изданий, вышедших в 2006–2007 годах. Медалью в конкурсе «Лучшая научная книга» был отмечен «Тихоокеанский медицинский журнал», такую же награду в конкурсе «Лучшая учебная книга» получил «Курс лекций по гистологии» П.А. Мотавкина. Дипломов конкурсов были удостоены учебные пособия «Избранные вопросы клинической психологии» под редакцией Ю.В. Каминского (том III) и «Спланхнология» В.М. Чертока и Л.М. Кацук, а также монография О.А. Дмитриевой и Т.М. Федченко «Проблемы гендерного насилия, акушерства и гинекологии в судебной медицине».



Студенты и преподаватели ВГМУ у экспозиции издательства «Медицина ДВ».



Издания, получившие награды на выставке-ярмарке «Печатный двор - 2007».