

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2006, № 4

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца

**Тема выпуска:
ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО**



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор Ю.В. Каминский

Редакционная коллегия:

Ф.Ф. Антоненко (ККЦОМД), Н.Н. Беседнова (НИИ ЭМ СО РАМН), С.Н. Бениова, Е.В. Елисеева (зам. главного редактора), В.Н. Лучанинова, П.А. Мотавкин, В.И. Невожай, В.А. Невзорова, В.А. Петров, Л.В. Транковская (отв. секретарь), В.Б. Туркутюков, В.Г. Ушаков (УЗ АПК), В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский, Yamamoto Masaharu (Япония)

Редакционный совет:

А.Ф. Беляев, В.А. Воробьев, А.В. Гордеев, С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, Г.А. Заяц, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.Я. Мельников, Н.С. Мотавкина, А.Я. Осин, Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Ю.С. Хотимченко, Г.И. Цывкина, С.В. Юдин, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Zhao Baoshang (КНР)

«Тихоокеанский медицинский журнал», 2006, № 4 (26)

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, 2, Владивостокский государственный медицинский университет Тел./факс (4232) 45-17-19 Научный редактор О.Г. Полушин Зав. редакцией Л.В. Бирилло Редактор О.Н. Мишина 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 20.04.2006 г. Подписано в печать 05.08.2006 г. Печать офсетная. Формат 60×90/8 Усл. печ. л. 12,25. Заказ № 125. Тираж 1000 экз. Отпечатано в типографии ПСП 690105 г. Владивосток, ул. Русская, 65
---	---	--

Передовые статьи

Сейдидов В.Г., Евсюков В.В.

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ЛЕЧЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 5

Лекции

Невожай Д.В., Будзыньская Р., Каньская У., Ягелло М., Боратынский Я.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА И УСТОЙЧИВОСТИ К НЕМУ 12

Батищев Э.М., Калинин А.В., Кривелевич Е.Б.

ОБ АКТУАЛЬНОСТИ РАЗВИТИЯ ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ 17

Обзоры

Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Гасанов Н.А., Кукес В.Г.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ И ТРАНСПОРТЕРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ДАНЬ МОДЕ ИЛИ ПРИКЛАДНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ? 21

Оригинальные исследования

Хотимченко М.Ю., Сониная Л.Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛГИНАТА КАЛЬЦИЯ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС 27

Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИИ 31

Максёма И.Г., Кушнарёва Т.В., Слонова Р.А., Иванис В.А.

ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ 35

Лейдерман И.Н., Левит А.Л., Белкин А.А.

ПРИНЦИПЫ СОЗДАНИЯ СТАНДАРТНЫХ АЛГОРИТМОВ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ПРАКТИКЕ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ 39

Сомова Л.М., Беседнова Н.Н.

ПАТОМОРФОЗ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТИНРОСТИМА 43

Шербавская Э.А.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЕСТОЗА 47

Васильева Т.Г., Максимова О.Г., Рыжиков Д.В., Панчоян В.М.

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ПРИМОРСКОГО КРАЯ 51

Торговицкая И.П., Елисеева Е.В., Сапрыкина И.И., Валуева С.А.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ОСТРЫМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ ПОСЛЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 55

Данилова Т.И., Тихомирова В.Ю., Мельникова Е.А., Хлудеев В.Н.

КРИПТОРХИЗМ И СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ 59

Бениова С.Н.

ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ 61

Григорюк А.А., Кравицов Ю.А., Матюшкин И.И.

ПРИМЕНЕНИЕ РАССАСЫВАЮЩЕГОСЯ ИМПЛАНТАТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ НАПОЛНИТЕЛЕМ В ХИРУРГИИ ГРЫЖ БРЮШНОЙ СТЕНКИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 64

Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Калитина М.В., Васильцова М.А., Фиголь С.Ю., Сулла И.В., Ефимова Е.Г.

ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ В ОРТОПЕДИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ У ДЕТЕЙ 67

Запорожец Т.С., Грицюк Т.Л., Беседнова Н.Н.

ПРИМЕНЕНИЕ ТИНРОСТИМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ 71

Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ 74

Тулупова М.С., Смирнова А.Ю.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ МЕТОДОВ ИНВАЗИВНОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ 78

Тимченко Н.Ф., Павлович С.Н., Покровский В.К., Долматова Л.С., Кузнецова Т.А., Каленик Т.К., Эпштейн Л.М.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДНК ИЗ МОЛОК ЛОСОСЕВЫХ РЫБ ПРИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗЕ 80

Организация здравоохранения

Елисеева Н.И.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЭТАПНОГО КАЛЬКУЛИРОВАНИЯ В ОПТИМИЗАЦИИ РАБОТЫ АПТЕКИ СОВМЕСТНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ 82

Воронин С.В., Антоненко Ф.Ф.

ИТОГИ СОЗДАНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ 85

Волкова М.В., Кривелевич Е.Б., Смирнова Е.А.

ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРОЛЛИНГА ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМОЙ НА ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ УРОВНЕ 89

Антоненко Ф.Ф., Павлов А.В., Горелик Н.В., Шастун Ю.А., Дидова Т.Н., Ляхов А.И., Бурма В.Н., Фиголь С.Ю., Сулла И.В., Балхичина Н.А., Плотников В.Г.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА В ПРИМОРСКОМ КРАЕ 93

Методика

Цыпкина Г.И., Луценко Г.А., Пахомова А.Е., Грищенко Д.Д., Петрова О.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ «ПОЛИОКСИДОНИЙ» У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ 96

Кравицов Ю.А.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕТРОМИЦИНА ДЛЯ НЕПРЯМОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 98

Editorials

- Seyidov V. G., Evsyukov V.V.*
EVOLUTION OF THE VIEWS ON THE TREATMENT
AND THE CLASSIFICATION OF CHRONIC CARDIAC
INSUFFICIENCY FOR THE LAST CENTURY..... 5

Lectures

- Nevozhaj D.V., Budzynskaya R., Kan'skaya U.,
Yagello M., Boratyn'sky Yu.*
MODERN IDEAS ABOUT THE MECHANISM
OF ANTINEOPLASTIC ACTION OF METHOTREXATE
AND RESISTANCE TO IT 12
- Batishchev E.M., Kalinin A.V., Krivelevich E.B.*
ABOUT THE URGENCY OF DEVELOPMENT
OF PROPHYLAXIS AND TREATMENT
WITH THE PURPOSE OF IMPROVEMENT
OF QUALITY OF LIFE OF PATIENTS
WITH CARDIOVASCULAR DISEASES 17

Review

- Sychev D.A., Ignatyev I.V., Gassanov N.A., Kukes V.G.*
CLINICAL PHARMACOGENETICS
OF THE BIOTRANSFORMATION SYSTEMS
AND CARRIERS OF MEDICATIONS:
THE FASHION OR THE APPLIED DIRECTION?..... 21

Original Investigation

- Hotimchenko M.Yu., Sonina L.N.*
EFFICIENCY OF CALCIUM ALGINATE
AT TOXIC INJURY OF THE LIVER AT RATS 27
- Sklyar L.F., Markelova E.V.*
ESTIMATION OF EFFICIENCY OF ANTIVIRUS
THERAPY IN VIEW OF SOME PARAMETERS OF SYSTEM
OF CYTOKINES AT CHRONIC HCV-INFECTION 31
- Maksyoma I.G., Kushnareva T.V., Slonova R.A., Ivanis V.A.*
ESTIMATION OF VALUE OF CIRCULATING
IMMUNE COMPLEXES IN THE PATHOGENESIS
OF THE HEMORRHAGIC FEVER
WITH RENAL SYNDROME 35
- Leiderman I.N., Levit A.L., Belkin A.A.*
PRINCIPLES OF CREATION OF STANDARD
ALGORITHMS AND NUTRITIVE SUPPORT
IN PRACTICE OF ICU 39
- Somova L.M., Besednova N.N.*
PATHOMORPHOSIS OF THE PSEUDO-TUBERCULOSIS
INFECTION IN CASE OF TINROSTIM USE..... 43
- E. Shcherbavskaya*
IMMUNOLOGICAL MECHANISMS
IN THE PROGRESS OF GESTOSIS 47
- Vasiljeva T.G., Maksimova O.G., Ryzhikov D.V., Panchoyan V.M.*
CONDITION OF THE METABOLISM OF THE BONE
TISSUE AND PREVALENCE OF THE OSTEOPENIA
SYNDROME AT HEALTHY CHILDREN OF PRIMORYE 51
- Torgovitskaya I.P., Eliseeva E.V., Saprykina I.I., Valueva S.A.*
OPPORTUNITIES OF LOCAL IMMUNITY
PHARMACOLOGIC CORRECTION IN WOMEN
SUFFERING FROM ACUTE SALINITIES AFTER
ANTIBACTERIAL THERAPY..... 55
- Danilova T.I., Tikhomirova V.Yu., Melnikova E.A.,
Hludeev V.N.*
UNDESCENDED TESTIS AND THE MODERN
APPROACH TO PROPHYLAXIS OF MALE INFERTILITY 59

Beniova S.N.

- POSSIBLE DIRECTIONS OF IMMUNORECONSTITUTION
OF RECURRENT YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS
INFECTION IN CHILDREN 61
- Grigoryuk A.A., Kravtsov Yu.A., Matyushkin I.I.*
APPLICATION OF THE RESOLVING IMPLANTAT WITH
MEDICATION INSIDE IN SURGERY OF HERNIAS:
EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH 64
- Feoktistov Yu.V., Poddubny E.A., Kalitina M.V.,
Vasiltsova M.A., Figol S.Yu., Sulla I.V., Efimova E.G.*
PROPHYLAXIS OF PYOINFLAMMATORY
COMPLICATIONS AT RECONSTRUCTIVE SURGERY
IN ORTHOPEDY AND MAXILLOFACIAL SURGERY
IN CHILDREN 67
- T.S. Zaporozhets, T.L. Gritsyuk, N.N. Besednova
Zaporozhets T.S., Gritsyuk T.L., Besednova N.N.*
USE OF TINROSTIM FOR CORRECTION OF IMMUNE
CHANGES AT ONCO-GYNECOLOGY PATIENTS WITH
SURGICAL COMPLICATIONS 71
- Fomenko S.E., Kushnerova N.F., Sprygin V.G.*
CORRECTION OF LIPID METABOLIC
CHANGES AND ANTIOXIDATIVE ACTIVITY
AT PATIENTS WITH PSORIASIS 74
- Tulupova M.S., Smirnova A.Yu.*
THE ESTIMATION OF THE DEGREE
OF COMPLICATIONS RISK OF THE INVASIVE
PRENATAL DIAGNOSTICS METHODS 78
- Timchenko N.F., Pavlinich S.N., Pokrovsky V.K., Dolmatova L.S.,
Kuznetsova T.A., Kalenik T.K., Epshteyn L.M.*
OPPORTUNITY OF USE OF DNA FROM THE SALMON
SPERM AT THE PSEUDO-TUBERCULOSIS 80

Public Health Organization

- Yeliseeva N.I.*
THE USAGE OF STEP CONTRIBUTION REPORTING
METHOD IN OPTIMIZATION OF PHARMACY
PERFORMANCE OF JOINT VENTURE 82
- Voronin S.V., Antonenko F.F.*
THE RESULTS OF CREATION OF COMPLEX SYSTEM
OF PROPHYLAXIS AND EARLY DIAGNOSTICS
OF CONGENITAL ANOMALIES AND HEREDITARY
DISEASES IN PRIMORYE 85
- Volkova M.V., Krivelevich E.B., Smirnova E.A.*
EFFECTIVE MANAGEMENT OF FORMULAR
SYSTEM FUNCTIONING 89
- Antonenko F.F., Pavlov A.V., Gorelik N.V. Shastun Yu.A., Didova T.N.,
Lyahov A.I., Burma V.N., Figol S.Yu., Sulla I.V., Balhichina N.A.,
Plotnikov V.G.*
THE FIRST EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT
OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASES
IN PRIMORYE 93

Methods

- Tsyvkina G.I., Lutsenko G.A., Pahomova A.E.,
Grishchenko D.D., Petrova O.V.*
EFFICIENCY OF IMMUNOTROPE THERAPY
BY RUSSIAN MEDICATION "POLYOXIDONIUM"
IN PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES 96
- Kravtsov Yu.A.*
THE USE OF NETROMYCINE FOR INDIRECT
LYMPHOTROPE ANTIBIOTIC THERAPY
IN UROLOGICAL PRACTICE 98

УДК 616.12-008.46-036.12-08

В.Г. Сейидов, В.В. Евсюков

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ЛЕЧЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: сердечная недостаточность, классификация, лечение.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к снижению насосной функции сердца, хронической гиперактивации нейрогормональных систем, и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности, избыточной задержкой жидкости в организме.

Распространенность этого заболевания среди людей старше 65 лет достигает 10 на 1000 населения. Сердечная недостаточность является причиной не менее чем 20% от числа всех госпитализаций пациентов старше 65 лет [10]. При распространенности ХСН в России, примерно равной 5,6% от всего населения (исследование «ЭПОХА—ХСН», 2002), речь идет о 8,2 млн человек и затратах в 135 млрд руб. в год. Почти треть от всей суммы (32,5%) приходится на оплату именно госпитального лечения [2]. В 1997 г. в США на каждого пролеченного в стационаре пациента с ХСН было израсходовано 5501 доллар и еще в среднем 1742 доллара потребовалось на лечение одного пациента после выписки из стационара [12].

Возможности лечения ХСН до XVIII века были весьма ограничены: уменьшение потребления воды, соли и снижение физических нагрузок. В течение последних 200 лет сердечные гликозиды достаточно долго были единственным средством, облегчающим страдания больных застойной сердечной недостаточностью. В 1785 г. английский ботаник и врач W. Withering опубликовал результаты успешного лечения «сердечной водянки» свежими листьями наперстянки [1]. В дальнейшем из других растений (ландыш, олеандр, строфант, морской лук, весенний горичцвет и др.) было получено более 400 сердечных гликозидов.

В настоящее время сердечные гликозиды применяются при застойной сердечной недостаточности III–IV функционального класса (ФК) или у пациентов со II ФК при наличии мерцательной аритмии только в малых дозах (0,25 мг/сут.). У пожилых больных суточные дозы дигоксина должны быть снижены до 0,0625–0,125 мг/сут. (1/4–1/2 таб.), для больных с массой тела более 85 кг — до 0,375 мг/сут. [15]. В малых дозах они действуют преимущественно как нейрогормональный модулятор, оказывают слабое положительное инотропное действие и не стимули-

руют развития нарушений сердечного ритма. При явлениях почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению клиренса креатинина.

В 1997 г. было завершено крупное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование по применению дигоксина у симптоматических пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса. В группе, получавшей дигоксин, уровень смертности был такой же, как и в контрольной группе (плацебо), но число обострений и госпитализаций здесь оказалось меньше [23].

С 50-х годов XX века к базисной терапии сердечной недостаточности добавились диуретики. В 1956 г. был синтезирован хлортиазид — первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь. В 1958 г. синтезирован более мощный тиазидный диуретик — гидрохлортиазид, который быстро вытеснил хлортиазид из клинической практики и является наиболее употребляемым до настоящего времени. В 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в 1974 г. — индапамид. В 1961 г. были созданы так называемые петлевые диуретики — фуросемид в Германии и этакриновая кислота в США [7].

Современные принципы назначения мочегонных препаратов в зависимости от тяжести ХСН [3]:

I ФК — мочегонные препараты не применяют;

II ФК (без застоя) — мочегонные препараты не применяют;

II ФК (застой) — тиазидные диуретики, длительно, малыми дозами (гипотиазид 12,5–50 мг/сут.);

III ФК (декомпенсация) — петлевые (тиазидные) диуретики + антагонисты альдостерона в больших дозах (150–300 мг или 6–12 таблеток, назначаемых однократно утром или в два приема — утром и в обед) на период 2–3 недели до достижения компенсации;

III ФК — поддерживающее лечение: тиазидные диуретики в малых дозах (петлевые) + альдактон в малых дозах (25–50 мг/сут.);

IV ФК — петлевые + тиазидные диуретики (следует при возможности использовать метолазон) + антагонисты альдостерона + ингибиторы карбоангидразы (диакарб по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 2–3 дней, раз в 3 недели, для подкисления среды и повышения чувствительности к активным диуретикам).

В течение 30 лет, с 60-х до 80-х годов XX века, достаточно успешно применялась 2-компонентная терапия сердечной недостаточности — сердечные гликозиды и диуретики. При этом результаты лечения в полной мере не удовлетворяли специалистов: отмечалась высокая смертность и прогрессирующий характер заболевания. В последующие 20 лет непрерывный поиск новых путей в лечении сердечной недостаточности привел к значительному расширению арсенала средств.

О роли нейрогормональных нарушений в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний было известно давно. Более 100 лет назад, в начале XX века, Tigerstedt

и Bergman открыли ренин. В 30-е годы независимые исследования Page и Menedez привели к открытию ангиотензина II. В 1958 г. Gross доказал, что ангиотензин II стимулирует синтез гормона альдостерона. В 60-е годы была описана роль ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в синтезе ангиотензина II и сформирована концепция о функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Альдостерон признали одним из основных факторов, способствующих задержке жидкости в организме и активному ионообмену в дистальных канальцах почек, что приводит к потере организмом калия и магния, развитию симптомов хронической сердечной недостаточности, т.е. к отечному синдрому. Поэтому естественным выглядел поиск лекарственных средств для лечения ХСН, блокирующих некоторые компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2].

В 1975 г. Cushman и Ondetti в лаборатории фирмы Squibb синтезировали каптоприл – первый пероральный ингибитор АПФ [6]. С 80-х годов ингибиторы АПФ стали широко применяться для лечения ХСН. В 1994 г. Департаментом здравоохранения США в официальных рекомендациях по лечению сердечной недостаточности было заявлено о необходимости назначения ингибиторов АПФ всем больным с систолической дисфункцией левого желудочка в качестве препаратов первой линии вне зависимости от наличия или отсутствия у них клинических симптомов ХСН. В соответствии с этими рекомендациями все другие лекарственные препараты являлись дополнением к базисной терапии ингибиторами АПФ. В 1996 г. Европейская ассоциация кардиологов полностью поддержала эту точку зрения [6].

В большинстве рандомизированных исследований не выявлено разницы в уровне смертности между пациентами ХСН, получающими высокие и низкие дозы ингибиторов АПФ [13, 17, 18, 22].

Для уменьшения гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в последующем были созданы конкурентные антагонисты альдостерона. Спиринолактон был синтезирован в 1959 г., триамтерен – в 1961 г. и амилорид – в 1966 г. [2]. Они уменьшают гипертрофию миокарда, прогрессирование кардиосклероза, однако широко стали применяться для лечения ХСН только с 90-х годов XX века.

В настоящее время общепризнана важная роль симпатoadреналовой системы в формировании и прогрессировании ХСН. Итогом ее хронической гиперактивации являются некроз и апоптоз кардиомиоцитов, гипертрофия сердца, вазоконстрикция и ухудшение релаксации миокарда, тахикардия, аритмии.

История применения β-адреноблокаторов в лечении больных с ХСН началась с работ F. Waagstein, который в 1975 г. сделал первую попытку применения пропранолола у этих больных [5]. Однако ХСН до 90-х годов считалась относительным противопоказанием для назначения β-адреноблокаторов в связи с их возможным кардиодепрессивным действием.

Положительный клинический опыт длительного применения этих препаратов, основанный на результатах многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проведенных в 1995–2000 гг. и охвативших в общей сложности около 10 000 человек (USCP, CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS), позволил считать опасность кардиодепрессивного действия β-адреноблокаторов значительно преувеличенной. Коррекция повышенной активности симпатoadреналовой системы с их помощью сопровождается улучшением как клинического состояния, так и прогноза у пациентов с ХСН. Присоединение β-адреноблокаторов к базисной терапии клинически манифестной ХСН (с фракцией выброса левого желудочка 40% и менее) сопровождается статистически достоверным снижением смертности (на 34–65%) и частоты госпитализаций (на 20–30%) [3, 11, 16, 19, 20].

С 1990-х годов XX века β-адреноблокаторы широко применяются при ХСН. В национальных рекомендациях США, Европы и России по диагностике и лечению ХСН (1999) они фигурируют как одна из основных групп лекарственных препаратов [3, 4]. В настоящее время ни один из β-адреноблокаторов не признан превосходящим другой во всех отношениях. В США, например, при ХСН чаще всего назначают атенолол из-за его низкой стоимости [15].

Анализируя эволюцию взглядов на лечение ХСН в течение последних 200 лет, следует отметить следующее. До середины XX века применялась однокомпонентная терапия, представленная сердечными гликозидами, с 60-х годов – 2-компонентная (сердечные гликозиды и мочегонные), с 80-х годов – 3-компонентная (сердечные гликозиды, мочегонные и ингибиторы АПФ), с 90-х годов – 4-компонентная (сердечные гликозиды, мочегонные, ингибиторы АПФ и β-адреноблокаторы). С начала XXI века используется 5-компонентная терапия: сердечные гликозиды, мочегонные, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы и антагонисты альдостерона [3].

С 2000 г. при лечении ХСН все чаще применяются электрофизиологические методы, которые на сегодняшний день сводятся к трем процедурам:

- 1) имплантация обычных и частотно адаптируемых кардиостимуляторов при высокой степени атрио-вентрикулярной блокады и синдроме слабости синусового узла. Это позволяет более эффективно и безопасно проводить медикаментозную терапию;
- 2) трехкамерная стимуляция для ресинхронизации миокарда при наличии блокады ножки пучка Гиса для устранения асинхронии в работе желудочков. Один электрод находится в правом предсердии, второй – в правом желудочке и третий, через коронарный синус, в левом желудочке. Ресинхронизация позволяет достигать клинического улучшения, замедлять ремоделирование сердца, повышать качество жизни, снижать риск декомпенсаций и рекомендована больным с тяжелой ХСН;

3) имплантация кардиовертера-дефибрилятора большим ХСН и с опасными для жизни желудочковыми нарушениями ритма (IV и V градации по Lown-Wolff).

Несмотря на расширение возможностей в лечении ХСН в последние 30 лет, по данным широкомасштабных эпидемиологических исследований (Фремингемское), не выявлено существенного изменения общего уровня смертности по сравнению с предыдущими десятилетиями, когда использовалась 2-компонентная терапия. Летальный исход наступает всего на 1–3 года позже после серьезного кардиологического эпизода или появления первых симптомов застойной сердечной недостаточности даже на фоне 5-компонентной базисной терапии [1, 2, 7, 9]. В США застойная сердечная недостаточность имеет более неблагоприятный прогноз, чем большинство видов раковых опухолей, и смертность в течение года составляет примерно 30–45% [4, 6, 15].

Традиционно в России при оценке тяжести сердечной недостаточности достаточно долго и успешно использовалась классификация В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско, предложенная ими на XII съезде терапевтов в 1935 г. В ней отражена непрерывность и необратимость патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и внутренних органах от начальной стадии (с невыраженными симптомами) до конечной дистрофической стадии с тяжелыми нарушениями кровообращения. А усиление и уменьшение симптомов застойной сердечной недостаточности рассматривались как декомпенсация и компенсация кровообращения.

Классификация В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско 1935 г. по стадиям в зависимости от выраженности симптомов выглядит следующим образом:

I стадия. Начальная, скрытая, недостаточность кровообращения, проявляющаяся одышкой, сердцебиениями и утомляемостью только при физической нагрузке. В покое эти явления исчезают. Гемодинамика не нарушена;

II стадия. Признаки недостаточности кровообращения в покое выражены умеренно, толерантность к физической нагрузке снижена. Нарушения гемодинамики в большом или малом круге кровообращения умеренной выраженности;

III стадия. Выраженные признаки сердечной недостаточности в покое. Тяжелые гемодинамические нарушения и в большом, и в малом кругах кровообращения;

IV стадия. Конечная, дистрофическая стадия сердечной недостаточности с выраженными нарушениями гемодинамики, нарушением обмена веществ и необратимыми изменениями в структуре органов и тканей.

Преимуществом этой классификации являлось то, что она позволяла оценить стадию заболевания в цепи необратимых непрерывных патологических процессов, прогнозировать выживаемость пациентов и возможную рефрактерность к терапии, подбирать

адекватные схемы лечения на фоне декомпенсации кровообращения, когда на фоне применения базисной терапии наступало нарастание симптомов застойной сердечной недостаточности. Она была очень удобна для медико-социальной и военно-врачебной экспертизы, т.к. основными ее критериями являлись отсутствие или наличие таких простых объективных признаков, как симптомы недостаточности по малому или большому кругу кровообращения, а также наличие дистрофических изменений во внутренних органах.

К недостаткам классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско можно отнести невозможность отразить динамику степени сердечной недостаточности (функционального класса) в рамках одной стадии, т.е. отсутствие функциональности, а также непризнание ее в международных кругах. Эта классификация не может использоваться для оценки тяжести изолированной правожелудочковой недостаточности, например декомпенсированного легочного сердца. Также здесь невозможно адекватно отразить функциональный класс ХСН при других заболеваниях, резко ограничивающих физическую активность, но не сопровождающихся застойной сердечной недостаточностью (стенокардия, нарушения ритма и проводимости, анемия, заболевания легких с выраженной дыхательной недостаточностью и др.).

Альтернативой отечественной была классификация ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) 1964 г., в основе которой лежало деление больных в зависимости от их способности выполнять определенную физическую нагрузку. Она основана на чисто функциональном принципе оценки тяжести состояния пациентов с ХСН без характеристики морфологических изменений и нарушений гемодинамики в большом или малом круге кровообращения. Она проста и удобна для применения в клинической практике и рекомендована к использованию Международным и Европейским обществами кардиологов. Однако эта классификация не учитывает стадию ХСН, т.е. непрерывную последовательность патоморфологических изменений. В рамках одной стадии у пациента могут наблюдаться II или IV ФК сердечной недостаточности в зависимости от характера течения заболевания и компенсации кровообращения.

Классификация ХСН NYHA на основе функциональных классов по ограничению физической активности и клиническим проявлениям:

I ФК. Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения;

II ФК. Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку и др. симптомы;

III ФК. Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки и т.п.;

IV ФК. Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке.

Существует также классификация ХСН, предложенная J.N. Cohn (1995), в зависимости от фракции выброса левого желудочка и максимального потребления организмом кислорода ($\max\text{VO}_2$) при проведении нагрузочной пробы (табл. 1).

Учитывая недостатки предыдущих классификаций ХСН, в 2002 г. Общество специалистов по сердечной недостаточности РФ приняло новую классификацию ХСН, в которой отражены и функциональный класс, и стадия заболевания (табл. 2) [8].

Предложен также легкий и удобный способ определения ФК сердечной недостаточности у пациента – так называемый шестиминутный тест ходьбы. Для его проведения достаточно попросить пациента в течение шести минут походить в удобном для не-

го темпе по больничному коридору известной длины до появления признаков сердечной недостаточности. Этого достаточно для расчета максимального потребления кислорода при нагрузке и, как следствие, для правильной оценки функционального класса сердечной недостаточности:

- более 551 м – нет признаков сердечной недостаточности;
- от 426 до 550 м – I ФК;
- от 301 до 425 м – II ФК;
- от 151 до 300 м – III ФК;
- менее 150 м – IV ФК.

Почему же новые успешные методы терапии не приводят к значительному снижению смертности от сердечной недостаточности? За последние 50 лет кардиологи столкнулись с проблемой невозможности радикально повлиять на течение ХСН у пациентов с III–IV ФК, когда в сердечно-сосудистой системе уже имеются грубые нейрогормональные и структурные изменения. При этом отмечается постоянное прогрессирование застойной сердечной недостаточности, несмотря на многокомпонентную лекарственную терапию. Дальнейшее увеличение фармакологической нагрузки неперспективно из-за

Таблица 1

Классификация ХСН по J.N. Cohn (1995) в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Степень выраженности ХСН	Дисфункция левого желудочка (фракция выброса, %)		Снижение толерантности к нагрузке ($\max\text{VO}_2$, мл/мин/кг)	
	Отсутствует	больше 45	A	больше 25
Легкая степень	35–45	B	18–25	2
Средняя степень	25–35	C	10–18	3
Тяжелая степень	меньше 25	D	меньше 10	4

Таблица 2

Классификация ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности РФ (2002)

Стадия		Функциональный класс	
I	Скрытая недостаточность кровообращения, проявляющаяся при нагрузке одышкой, сердцебиениями и утомляемостью. В покое эти явления исчезают. Гемодинамика не нарушена	I	Легкое ограничение физической активности. Обычная нагрузка не вызывает чрезмерной усталости, сердцебиений, одышки
IIА	Признаки недостаточности кровообращения в покое выражены умеренно. Толерантность к нагрузке снижена. Нарушения гемодинамики в большом или малом круге кровообращения выражены умеренно	II	В покое самочувствие хорошее. Обычная физическая активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, одышке
IIБ	Окончание длительной стадии, выраженные гемодинамические нарушения, в которые вовлечена вся сердечно-сосудистая система (и большой, и малый круги кровообращения)	III	Значительное ограничение физической активности. В покое самочувствие хорошее. Небольшая физическая активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, одышке
IIIА	Выраженные клинические и гемодинамические признаки недостаточности кровообращения в покое, но при активном лечении возможно перевести больного в предыдущий функциональный класс	IV	Любая физическая активность вызывает ощущение дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности могут быть даже в покое
IIIБ	Конечная дистрофическая стадия недостаточности кровообращения с выраженными нарушениями гемодинамики, обмена веществ и необратимыми изменениями органов и тканей		

высокого риска полипрагмазии. По данным Европейских исследований (Euroaspire I и II, Improvement HF, Euroheft Survey), в которых принимала участие и Россия, существует явная полипрагмазия в лечении ХСН – большинству больных назначается 6–7 (максимум до 14) различных лекарственных средств [2, 9]. Все это требует крайней осторожности со стороны врача и критического отношения к назначению каждого препарата при лечении ХСН. Таким образом, к началу XXI века была осознана необходимость новых радикальных подходов к терапии сердечной недостаточности.

В 2001 г. рабочая комиссия Американской коллегии кардиологов и Американской сердечной ассоциации (ACC&AHA) опубликовала новую классификацию и руководство по лечению ХСН [14, 15], в которой отражена эволюция и прогрессирование заболевания, а также впервые определены 4 стадии и принципиально новые подходы к лечению, с учетом структурных изменений сердца (табл. 3). С удовлетворением следует отметить, что отечественная школа терапевтов намного раньше применила принцип классификации ХСН по стадиям, которые отражают непрерывность и необратимость патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и внутренних органах (В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско, 1935 г.).

Предложенная классификация предполагает тот факт, что определенные факторы риска и структурные изменения сердца являются необходимым условием развития сердечной недостаточности, указывают на прогрессирующий характер течения заболевания и основывают стратегию лечения на принципах профилактики.

Принципиальным отличием новой классификации и подходов к лечению хронической сердечной недостаточности Американской коллегии кардиологов и Американской сердечной ассоциации 2001 г. от всех предыдущих является введение принципа оценки структурных изменений миокарда как основного наиболее чувствительного маркера прогрессирования ХСН (а не только наличие или отсутствие симптомов сердечной недостаточности).

В новом подходе к лечению ХСН кажется очень непривычным назначение такого мощного нейрогормонального модулятора, как ингибитор АПФ, пациентам, не имеющим симптомов сердечной недостаточности, а имеющим только факторы риска или структурные изменения миокарда. Понадобятся годы, чтобы врачи стали применять их при этих условиях в широкой практике. Ведь если в настоящее время целесообразность применения β-адреноблокаторов при ХСН не вызывает сомнения, то понадобилась четверть века для осознания этого. F. Waagstein

Таблица 3

Классификация хронической сердечной недостаточности ACC&AHA (2001)

Стадия	Характеристика	Патологические изменения	Лечение
A	Пациенты подвержены высокому риску развития сердечной недостаточности, но не имеют видимых структурных изменений сердца	Факторы риска развития сердечной недостаточности (гипертония, диабет, ожирение, дислипидемия, злоупотребление алкоголем, болезни почек, кардиомиопатия у членов семьи)	<ul style="list-style-type: none"> • контроль факторов риска; • при диабете диастолическое артериальное давление <80 мм рт. ст. + постоянный прием ингибиторов АПФ
B	Пациенты имеют структурные изменения сердца и не испытывают симптомов сердечной недостаточности	Структурные изменения сердца: гипертрофия, некроз, фиброз, дилатация, увеличение сферичности, аневризма или утончение стенок, стеноз коронарных артерий, митральная регургитация, нарушение скорости сокращения-расслабления миокарда, переходящая ишемия или «спящий» миокард, нарушения ритма и проводимости (блокада ножки пучка Гиса – десинхронизация сердечного цикла)	<ul style="list-style-type: none"> • ингибиторы АПФ всем пациентам; • β-блокаторы при гипертонии, ишемической болезни сердца или нарушениях ритма; • ограничение соли, алкоголя, нестероидных противовоспалительных средств; • умеренные физические нагрузки
C	Пациенты имеют структурные изменения сердца и симптомы сердечной недостаточности в анамнезе или на текущий момент	Имеются структурные изменения сердца	<ul style="list-style-type: none"> • ингибиторы АПФ и β-блокаторы всем пациентам; • диуретики, гликозиды, антагонисты альдостерона при застойной ХСН III–IV ФК; • реваскуляризация, хирургия митрального клапана, ресинхронизация при блокаде ножки пучка Гиса
D	Пациенты имеют симптомы конечной стадии сердечной недостаточности, не поддающиеся стандартному лечению	Выраженные структурные изменения сердца	Дополнительно: <ul style="list-style-type: none"> • инотропные препараты (добутамин); • пересадка сердца; • хоспис

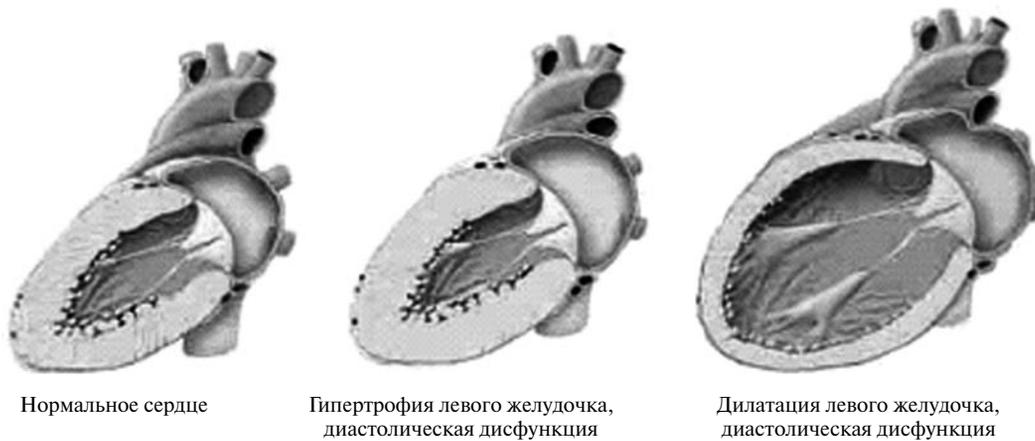


Рис. 1. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни.

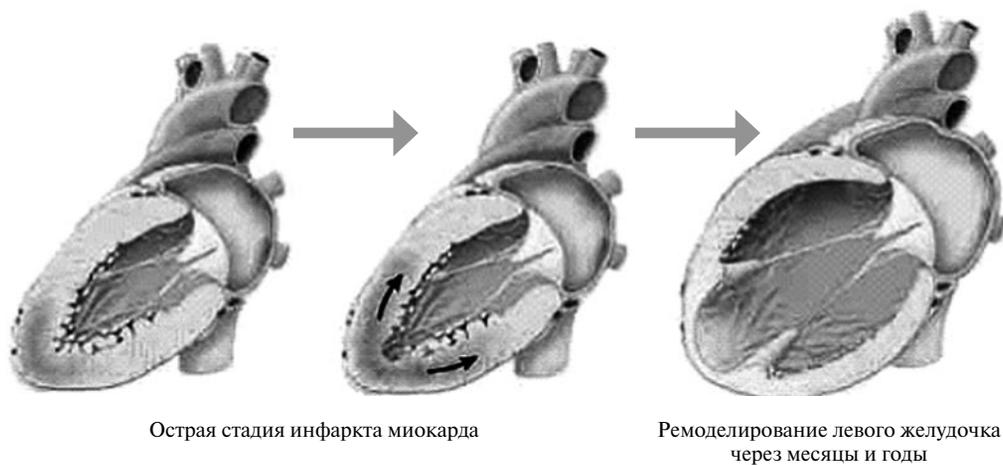


Рис. 2. Ремоделирование левого желудочка после инфаркта миокарда.

в 1975 г. впервые применил пропранолол у больных с ХСН, но до 90-х годов β -адреноблокаторы считались относительно противопоказанными при ХСН, и в обязательный стандарт лечения большинства национальных рекомендаций они были введены только в 1999 г.

Обсуждая проблему структурных изменений миокарда, следует остановиться на проблеме его ремоделирования. Ремоделирование левого желудочка – это процесс изменения его размеров, формы и функции под действием механических, нейрогуморальных и генетических факторов. Его характерными чертами является гипертрофия, потеря миоцитов, усиление интерстициального фиброза, а также дилатация и увеличение сферичности желудочка (рис. 1, 2).

У 20–50% пациентов с сердечной недостаточностью имеется диастолическая дисфункция с нормальной фракцией выброса. При этом нарушена релаксация (диастола), снижен минутный объем сердца, особенно при нагрузке. Частота госпитализаций и смертность среди этих пациентов столь же высока, как и среди пациентов с систолической сердечной недостаточностью [21]. Основные патофизиологические принципы, применяемые при лечении диастолической сердечной недостаточности, включают

контроль артериального давления, сердечного ритма, ишемии, объема крови.

Анализируя эволюцию взглядов на лечение ХСН за последние столетия, следует отметить, что до 80-х годов XX века преобладала миокардиальная теория, предполагавшая прогрессирование недостаточности кровообращения из-за снижения насосной функции сердца и гипергидратации. Поэтому основными препаратами того времени были инотропные (гликозиды) и мочегонные средства. Они по-прежнему остаются наиболее эффективными и в настоящее время.

Начиная с 80-х годов XX века стала преобладать нейрогормональная концепция развития ХСН. В соответствии с ней гиперактивность симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к гипертрофии, некрозу, ускоренному апоптозу миоцитов, кардиосклерозу и, как исход этого многолетнего процесса, – к миокардиальной недостаточности. Результатом этой концепции явилось добавление к базисной 2-компонентной терапии ингибиторов АПФ, антагонистов альдостерона и β -адреноблокаторов. Однако применение 5-компонентной терапии существенно не повлияло на отдаленный прогноз у больных ХСН (т.е., на смертность).

Широкое применение с 2000 г. новых немедикаментозных технологий, таких как имплантация частотно адаптированных кардиостимуляторов, трехкамерная стимуляция для ресинхронизации миокарда, имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов, также радикально не повлияло на отдаленные результаты у подавляющего числа больных ХСН. Дальнейшее увеличение фармакологической нагрузки здесь представляется малоперспективным из-за высокого риска полипрагмазии.

Новым является подход к лечению Американской коллегии кардиологов и Американской сердечной ассоциации 2001 г. в зависимости от факторов риска и структурных изменений сердца, когда позиционируется постоянный прием ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов только при появлении структурных изменений, задолго до появления симптомов застойной сердечной недостаточности [15]. Хотя, вероятнее всего, и этот путь не решит проблему сердечной недостаточности радикально, так как нейрогуморальная активация здесь носит вторичный, скорее всего генетически детерминированный характер.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении пациентов с сердечной недостаточностью, на сегодняшний день остается много нерешенных вопросов. Окончательно не изучено взаимодействие между аспирином и ингибиторами АПФ. Не определены стандарты лечения изолированной диастолической дисфункции. Нет метода выявления больных с семейной кардиомиопатией на ранних стадиях заболевания. Не уточнено, какие из методов профилактики внезапной смерти имеют наибольшую экономическую эффективность. И самое главное – неясно, как обеспечить оптимальную медицинскую помощь быстрорастущему числу пациентов с сердечной недостаточностью на фоне явной тенденции к полипрагмазии и растущей агрессивности фармакотерапии. Хочется надеяться, что в ближайшие десятилетия эти вопросы будут решены. Определенные надежды в плане перспективных методов лечения ХСН можно связать с достижениями в области геной инженерии, молекулярной биологии и клеточной терапии.

Литература

1. Вотчал Б.Е., Слуцкий М.Е. *Сердечные гликозиды*. – М.: Медицина, 1973.
2. Мареев В.Ю. // *РМЖ*. – Т. 8, № 15–16. – 2000. – С. 66–68.
3. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности*. – *ОССН РФ*, 2004 г.
4. Недогода С.В., Петров В.И. // *Новые лекарства и новости фармакотерапии*. – 1999. – № 1. – С. 45–47.
5. *Обзор лекарств, применяемых в кардиологии. Бета-адреноблокаторы // Неотложная терапия*. – 2004. – № 11. – С. 25–28.

6. Петров В.И., Недогода С.В. // *Новые лекарства и новости фармакотерапии*. – 1999. – № 1. – С. 14–18.
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. // *Consilium medicum*. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 36–39.
8. *Рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности РФ 2001 г. // Сердечная недостаточность*. – 2001. – Т. 1, № 6. – С. 26–28.
9. *Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью / под ред. В.Ю. Мареева // Consilium medicum*. – 1999. – Т. 1, № 3. – С. 42–45.
10. *2001 Heart and stroke statistical update*. – Dallas : American Heart Association, 2000.
11. *CIBIS-II Investigators and Commitees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 9–13.
12. Foody J.M., Farrell M.H., Krumholz H.M. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 883–889.
13. Gullestad L., Aukrust P., Ueland T. et al. // *J. Am. Col. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 2061–2067.
14. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 2101–2113.
15. Mariell J., Susan B. // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 2007–2018.
16. *MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronicheart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 2001–2007.
17. Nanas J.N., Alexopoulos G., Anastasiou-Nana M.I. et al. // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 2090–2095.
18. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 2312–2318.
19. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1349–1355.
20. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1651–1658.
21. Senni M., Redfield M.M. // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1277–1282.
22. Tang W.H., Vagelos R.H., Yee Y.G. et al. // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 70–78.
23. *The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 525–533.

Поступила в редакцию 07.11.05.

EVOLUTION OF THE VIEWS ON THE TREATMENT AND THE CLASSIFICATION OF CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY FOR THE LAST CENTURY

V. G. Seyidov, V.V. Evsyukov
 Vladivostok State Medical University
 Summary – The history of discovery and application of the drugs to treat chronic cardiac insufficiency has been presented. Evolution of the views on the classification and the treatment of chronic cardiac insufficiency has been described. New classification of American Cardiologist College (ACC) and American Heart Association (AHA), 2001 based on the appearance of structural heart changes and prophylactic approach of treatment has been given.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 5–11.

УДК 615.277.3

Д.В. Невозжай, Р. Будзыньская, У. Каньская, М. Ягелло, Я. Боратыньский

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА И УСТОЙЧИВОСТИ К НЕМУ

Институт иммунологии и экспериментальной терапии Польской академии наук (г. Вроцлав, Польша)

Ключевые слова: метотрексат, устойчивость, механизм действия.

Метотрексат применяется в онкологической практике около 50 лет. Несмотря на это, он не потерял своего значения в клинике, а спектр его применения даже расширился. В наши дни он широко используется не только в лечении гематологических и онкологических заболеваний, но также в терапии ревматоидного артрита, псориаза, системной волчанки, болезни Крона и реакции «трансплантат против хозяина» [5, 19, 21].

Вопросы применения метотрексата, показания, осложнения химиотерапии этим препаратом, выбор доз и способов введения достаточно широко представлены в современной литературе [2, 5, 19], и мы не останавливаемся на них в этом обзоре. Цель настоящей работы – представить современные данные о клеточных механизмах противоопухолевого эффекта метотрексата и устойчивости к нему, а также показать перспективные направления развития экспериментальной онкологии, занимающейся поиском способов борьбы с устойчивостью опухолей к этому химиопрепарату.

История метотрексата тесно связана с историей всей современной химиотерапии. Наблюдение R.W. Heinle и A.D. Welch [12] в середине прошлого века о том, что уменьшение концентрации фолиевой кислоты и ее физиологических производных (далее по тексту «фолаты») в диете вызывает некоторое снижение числа лейкоэмических клеток в крови пациентов, направило исследователей в сторону поиска ее антагонистов. В 1948 г. S. Farber et al. доложили о ремиссии, полученной с помощью аминоптерина, одного из первых антифолатов, у детей, больных острым лимфобластным лейкозом [7]. В 1956 г. Goldin показал, что другой аналог фолиевой кислоты – метотрексат – обладает лучшим терапевтическим индексом по сравнению с аминоптеринном [4]. Результатом этого исследования было последующее замещение аминоптерина метотрексатом в клинической практике [22].

В 1961 г. R. Hertz et al. опубликовали отчет об успешном пятилетнем опыте применения метотрексата в лечении хорионкарциномы [13]. В 1965 г. E. Frei et al. также показали, что противоопухолевая активность метотрексата значительно повышается в комбинации с

другими химиопрепаратами [8]. В 1971 г. Aug et al. опубликовали результаты исследования по применению комбинации облучения головного мозга и интратекального введения метотрексата. Описанная ими терапия снижала риск рецидива лимфобластного лейкоза в первые два года после лечения и увеличивала общую длительность ремиссии. Все эти открытия привели к концепции комбинированной химиотерапии с использованием сочетания различных химиопрепаратов и радиотерапии. Одним из последних значительных событий в истории метотрексата была серия наблюдений о том, что фолиевая и фолиновая кислоты (лейковорин) снижают токсичность метотрексата, одновременно не уменьшая полностью его противоопухолевого эффекта при правильно подобранных дозах [28].

МЕХАНИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА

Долгое время считалось, что метотрексат главным образом является ингибитором дегидрофолатредуктазы, однако в настоящее время известно, что он также взаимодействует с целым рядом других ферментов, участвующих в реакциях синтеза необходимых для репликации ДНК [5, 18, 21, 22, 25] (рис. 1).

В настоящее время известны два главных механизма транспорта метотрексата внутрь клетки. Первый обусловлен наличием переносчика восстановленных фолатов, и с помощью него внутрь клетки попадают также физиологические фолаты [5]. Учитывая, что фолаты являются поставщиком необходимых кофакторов для целого ряда реакций клеточного синтеза, конкуренция метотрексата с ними за транспорт внутрь клетки является одним из проявлений ингибирующего эффекта, оказываемого этим препаратом на синтез ДНК [21]. Второй механизм основан на транспорте с помощью белка, связывающего фолаты, который имеет примерно в 30 раз более высокую аффинность к физиологическим фолатам по сравнению с метотрексатом. После соединения лиганда с белком, связывающим фолаты, получившиеся комплексы собираются в локализованных участках цитоплазматической мембраны, формируют инвагинации и входят в клетки внутри образований, называемых «кавеолами» (от англ. *caveola*). В результате изменения pH среды внутри этих образований лиганды диссоциируют из комплекса с рецептором и мигрируют в цитозоль [15]. Освободившиеся рецепторы затем возвращаются на поверхность цитоплазматической мембраны [16]. Кроме этого, стоит отметить, что при высоких внеклеточных концентрациях метотрексата начинает играть достаточно заметную роль его пассивная диффузия внутрь клетки через цитоплазматическую мембрану [18].

В литературе присутствуют данные о том, что транспорт через переносчик восстановленных фолатов более эффективен по сравнению с транспортом через белок, связывающий фолаты [29]. Кроме этого была обнаружена обратная зависимость между внеклеточной концентрацией фолатов и экспрессией

белка, связывающего фолаты, на поверхности клетки. Клетки экспрессируют увеличенное число молекул этого белка в среде, бедной фолатами, и значительно снижают экспрессию рецептора после переноса культуры в среду, содержащую достаточное их количество [17]. Таким образом, именно через переносчик восстановленных фолатов поступает внутрь клетки большинство фолатов и антифолатов, особенно в условиях их большой концентрации во внеклеточном пространстве. Другим фактором, влияющим на транспорт фолатов и антифолатов, является уровень клеточной пролиферации. Быстро делящиеся клетки имеют повышенный уровень транспорта метотрексата внутрь клетки и сниженное его выведение по сравнению с медленнее пролиферирующими клетками [5].

Детальный механизм вывода фолатов и антифолатов все еще является предметом интенсивных исследований [18]. На данный момент считается, что в этом процессе участвуют белки-помпы множественной лекарственной резистентности и Р-гликопротеин [1]. Ингибирование экспрессии Р-гликопротеина клетками гепатомы повышало чувствительность этой линии к метотрексату за счет снижения выведения химиопрепарата. В свою очередь трансфекция с последующей экспрессией помп множественной лекарственной резистентности клетками саркомы в несколько десятков раз снижала чувствительность этой линии к метотрексату, свидетельствуя в пользу активного участия этого белка в выведении цитостатика из клетки [14].

После проникновения внутрь клетки метотрексат, как и физиологические фолаты, подвергается полиглутамации с помощью фермента фолиополиглутаматсинтетазы. Этот процесс основан на добавлении нескольких глутаминовых групп к субстрату и имеет важное физиологическое значение. Полиглутаминовые формы значительно труднее выводятся из клетки, что позволяет аккумулировать физиологические фолаты внутри клетки для нужд клеточного метаболизма. Кроме того, аффинность фолатов-кофакторов после их полиглутамации к зависимым от них ферментам значительно возрастает [5]. Этот процесс также играет большую роль и в механизме действия метотрексата, так как его полиглутаминовые формы значительно дольше сохраняются внутри клетки и обладают гораздо более высоким ингибирующим эффектом в отношении ферментов-мишеней. Интенсивность полиглутамации зависит от скорости клеточной пролиферации, и ее уровень выше в быстро делящихся клетках [24]. Одним из возможных объяснений повышенного ингибирующего эффекта метотрексата на рост опухолевой популяции в сравнении с нормальными делящимися клетками является более высокий уровень полиглутамации в злокачественных клетках. Было показано, что нормальные миелоидные прогениторы синтезируют меньшее количество полиглутаминовых форм метотрексата в сравнении с лейкоэмическими клетками [5].

Антагонистом фолиополиглутаматсинтетазы является лизосомальный фермент γ -глутаматгидрола-

за, который отвечает за отщепление глутаминовых групп от полиглутаматов [5]. Баланс между фолиополиглутаматсинтетазой и γ -глутаматгидролазой является основой поддержания внутриклеточного пула полиглутаминовых фолатов [18]. После возвращения фолатов и антифолатов в неполюглутаминовую форму они быстро выводятся из клетки [21]. Результаты исследования G.S. Longo et al. свидетельствуют, что определение относительной активности ферментов фолиополиглутаматсинтетазы и γ -глутаматгидролазы в опухолевых клетках может использоваться как важный предиктор, позволяющий в клинической практике достоверно предсказать ответ опухоли на терапию метотрексатом [5, 20].

Одной из главных мишеней метотрексата является дегидрофолатредуктаза – ключевой фермент внутриклеточного фолатного обмена. Метотрексат даже в свободной форме является ингибитором этого фермента, однако его полиглутаминовые формы являются еще более сильными ингибиторами [5]. Аффинность метотрексата к дегидрофолатредуктазе приблизительно в 10 000 раз выше в сравнении с физиологическими фолатами. Функцией этой редуктазы является синтез и поддержание внутриклеточного пула тетрагидрофолатов – активных форм физиологических фолатов. Три тетрагидрофолата являются важными кофакторами для реакций, связанных с синтезом и починкой ДНК. Первый, 5,10-метилентетрагидрофолат, выступает кофактором в реакции превращения дезоксиуридинмонофосфата в дезокситимидинмонофосфат, проходящей с помощью фермента тимидилат синтетазы [18]. Второй, 5-метилтетрагидрофолат, служит субстратом в реакции реметилирования гомоцистеина в метионин с помощью фермента метионинсинтетазы [25]. Третий, 10-формилтетрагидрофолат, является кофактором в реакциях синтеза пуринов, протекающих благодаря ферментам глицинамидрибонуклеотидтрансформилаза и 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилаза. Ферменты серингидроскиметилтрансфераза, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза и 5,10-метилентетрагидрофолатдегидрогеназа, ответственные за взаимную конверсию этих трех тетрагидрофолатов, также являются возможными мишенями ингибирующего действия полиглутаминовых форм метотрексата [5, 25]. Таким образом, в активно пролиферирующих клетках ингибирование дегидрофолатредуктазы метотрексатом ведет к блокированию синтеза тетрагидрофолатов и накоплению неактивных дегидрофолатов, с последующим снижением интенсивности реакций синтеза, зависимых от кофакторов-фолатов [5]. Кроме истощения пула тетрагидрофолатов полиглутаминовые формы метотрексата также непосредственно ингибируют рибонуклеотидтрансформилазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилазу и тимидилатсинтетазу, катализирующие реакции, необходимые для синтеза и репарации ДНК [18].

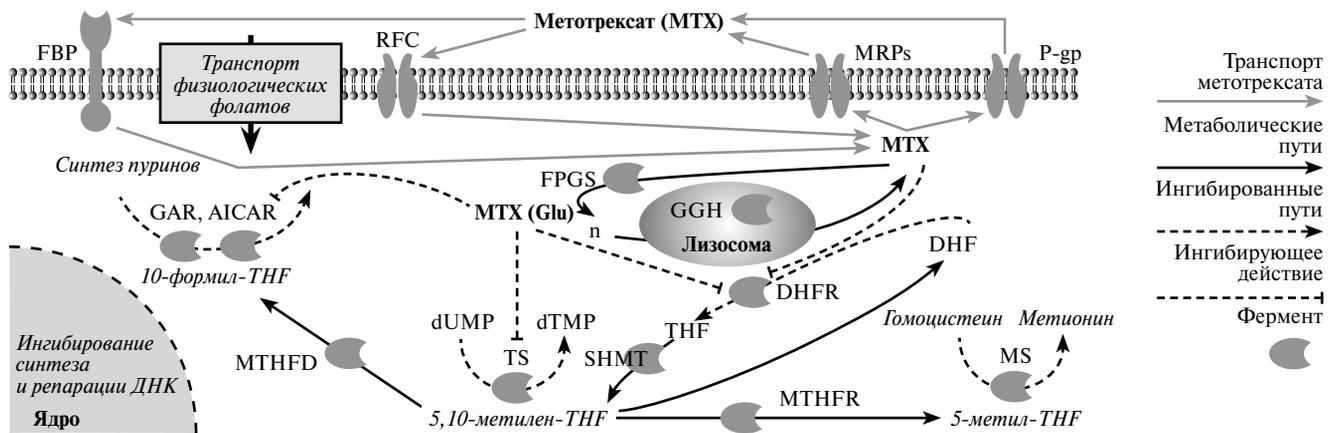


Рис. 1. Внутриклеточный транспорт метотрексата, его метаболизм и взаимодействие с процессами клеточного синтеза.

FBP – белок, связывающий фолаты, *RFC* – переносчик восстановленных фолатов, *MRPs* – белки-помпы множественной лекарственной резистентности, *P-gp* – *P*-гликопротеин, *FPGS* – фолиополиглутаматсинтетаза, *GGH* – γ -глутаматгидролаза, *DHFR* – дегидрофолатредуктаза, *TS* – тимидилатсинтетаза, *GAR* – глицинамидрибонуклеотидтрансформилаза, *DHF* – дегидрофолат, *THF* – тетрагидрофолат, *AICAR* – 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилаза, *SHMT* – серингидроксиметилтрансфераза, *dUMP* – дезоксиуридинмонофосфат, *dTMP* – дезоксимидинмонофосфат, *MTHFR* – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, *MTHFD* – 5,10-метилентетрагидрофолатдегидрогеназа, *MS* – метионинсинтетаза.

Таким образом, эффект метотрексата на внутриклеточный метаболизм является мультифакторным и включает несколько процессов, обуславливающих его конечное антипролиферативное действие (рис. 1):

- конкуренция с физиологическими фолатами за транспорт внутрь клетки и внутриклеточную полиглутамацию;
- прямое ингибирование дегидрофолатредуктазы с последующим истощением внутриклеточного пула тетрагидрофолатов;
- ингибирование тимидилатсинтетазы, глицинамидрибонуклеотидтрансформилазы и 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотидтрансформилазы полиглутаминовыми формами метотрексата и, как следствие, ингибирование синтеза предшественников ДНК.

В результате ингибирования предшественников ДНК затрудняются процессы ее репликации и репарации. Это замедляет пролиферацию клеток и часто вызывает смерть клетки в результате апоптоза или некроза [22].

УСТОЙЧИВОСТЬ К МЕТОТРЕКСАТУ

Устойчивость к метотрексату может развиваться достаточно быстро и часто ведет к неадекватной терапии [3]. Механизмы первичной и вторичной устойчивости к этому химиопрепарату достаточно хорошо изучены и включают в себя несколько возможных метаболических и генетических изменений в опухолевых клетках [3, 5, 25]:

- нарушения в трансмембранном транспорте (сниженный транспорт внутрь клетки или повышенный наружу);
- нарушения в полиглутамации метотрексата (сниженный внутриклеточный уровень фолиополиглутаматсинтетазы или повышенный γ -глутаматгидролазы);
- повышенная продукция ферментов-мишеней метотрексата;

- мутации или полиморфизм генов, кодирующих ферменты-мишени;
- мутации иных генов, могущих приводить к снижению активности метотрексата.

Нарушения трансмембранного транспорта являются частым механизмом устойчивости опухолевых клеток к метотрексату [21]. С помощью флуоресцентного аналога метотрексата T. Trippett et al. обнаружили нарушения транспорта цитостатика внутрь опухолевых клеток у двух из четырех обследованных ими пациентов, не отвечавших на химиотерапию [27]. Далее R. Gorlick et al. показали, что снижение экспрессии переносчика восстановленных фолатов является распространенным механизмом вторичной устойчивости к метотрексату у лиц с острым лимфобластным лейкозом [10]. W. Guo et al. установили, что первичная устойчивость к химиотерапии некоторых пациентов с остеосаркомой также связана с часто сниженной экспрессией этого белка опухолевыми клетками [11]. R. Zhao et al. описали мутацию переносчика восстановленных фолатов у мышей, приводящую к снижению его аффинности к метотрексату и повышению аффинности к физиологическим фолатам, тем самым иллюстрируя возможность качественных, а не количественных изменений в экспрессии этого переносчика [30].

Способность клеток к полиглутамации метотрексата с помощью фолиополиглутаматсинтетазы коррелирует с их чувствительностью к этому химиопрепарату, и в литературе описано несколько опухолевых клеточных линий, устойчивых к метотрексату благодаря сниженной интенсивности его полиглутамации [5]. Сравнение лейкоэмических бластов, взятых у пациентов с острым миелобластным и острым лимфобластным лейкозами, позволило сделать заключение, что некоторое снижение чувствительности к метотрексату первого в сравнении со вторым обусловлено меньшей интенсивностью полиглутамации в миелобластах по сравнению с лимфобластами [19]. Недостаточная полиглутамация

может сочетаться с другими метаболическими нарушениями, однако S. Rodenhuis et al. показали, что по крайней мере один из семи случаев устойчивости к метотрексату пациентов с лейкемией в их исследовании был обусловлен исключительно нарушением внутриклеточной полиглутамации в опухолевых клетках [26]. Сниженная интенсивность полиглутамации метотрексата влечет за собой его повышенное выведение из клетки и, как следствие, уменьшение ингибирующего эффекта. Повышенная активность γ -глутаматгидролазы также может быть причиной первичной или вторичной устойчивости к метотрексату. Нарушение функции фолиополиглутаматсинтетазы и γ -глутаматгидролазы может быть следствием мутации в кодирующих генах, полиморфизма или модификации этих ферментов после их трансляции [21].

Другим важным механизмом устойчивости опухолевых клеток к метотрексату является повышенная продукция ферментов-мишеней, особенно дегидрофолатредуктазы, благодаря амплификации кодирующих генов или повышенной трансляции их мРНК. В 1978 г. F.W. Alt et al. доложили о том, что амплификация гена, кодирующего дегидрофолатредуктазу, является механизмом повышения содержания этого фермента в опухолевых клетках, устойчивых к метотрексату. Клиническое значение данного механизма было подтверждено Goker et al., которые показали, что амплификация гена дегидрофолатредуктазы в лимфоцитах часто наблюдается у пациентов с острым лимфобластным лейкозом на фоне развившейся устойчивости к метотрексату [9]. Кроме того, этот фермент обладает ингибирующим действием на трансляцию собственного мРНК. Вследствие связывания дегидрофолатредуктазы с метотрексатом это ингибирующее действие может снижаться и тем самым приводить к компенсаторному синтезу дополнительного количества фермента [3]. Однако на данный момент отсутствуют данные, подтверждающие значение этого трансляционного механизма в развитии устойчивости к метотрексату в клинических условиях.

Описаны мутации гена, кодирующего дегидрофолатредуктазу, приводящие к сниженной аффинности метотрексата к ферменту в нескольких экспериментальных опухолевых линиях [5]. Полиморфизм гена дегидрофолатредуктазы также был исследован у больных острым миелолейкозом. Четверо из двенадцати пациентов имели дегидрофолатредуктазу со сниженной аффинностью к метотрексату, что являлось причиной первичной резистентности [6]. Однако данных, что мутации в гене, кодирующем этот фермент, могут приводить к вторичной устойчивости опухолевых клеток к метотрексату, пока еще не было представлено, и клиническое значение этого механизма для вторичной устойчивости на данный момент неясно [19, 21]. Читателю, интересующемуся полиморфизмом генов, кодирующих другие ферменты, зависимые от фолатов, можно порекомендовать обзорную статью по этой проблеме K. Robien et al. [25].

Среди генов, которые также могут быть связаны с устойчивостью к метотрексату, стоит упомянуть ген ретинобластомы и ген р53. Отсутствие белка, кодируемого геном ретинобластомы, может приводить к устойчивости к метотрексату через повышение продукции дегидрофолатредуктазы в результате увеличенной трансляции его мРНК без амплификации кодирующего гена [3]. Что касается р53, то F. Goker et al. установили корреляцию между мутацией этого гена и амплификацией гена, кодирующего дегидрофолатредуктазу у пациентов с острым лимфобластным лейкозом [9, 21].

НЕКОТОРЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПО ПРЕОДОЛЕНИЮ УСТОЙЧИВОСТИ К МЕТОТРЕКСАТУ

Понимание механизмов устойчивости к метотрексату привело исследователей к поиску путей их преодоления. Потенциальных методов борьбы с лекарственной устойчивостью достаточно много, и объем этой статьи не позволяет подробно затронуть их все, поэтому мы остановимся лишь на некоторых.

Синтез новых антифолатов считается одним из перспективных методов борьбы с устойчивостью к метотрексату. Ралтитрексед (томудекс) является селективным ингибитором тимидилатсинтетазы, обладает высокой эффективностью и низкой токсичностью в сравнении с метотрексатом. Кроме того, спектр его противоопухолевого действия превосходил метотрексат в экспериментальных исследованиях [22]. Триметотрексат, являясь еще более мощным ингибитором дегидрофолатредуктазы, чем метотрексат, в то же время не зависит от транспорта через переносчик восстановленных фолатов и не подвергается внутриклеточной полиглутамации [21]. Экспериментальные данные вселяют надежду, что этот антагонист фолиевой кислоты может найти применение в лечении опухолей, устойчивых к метотрексату [22]. Эдатрексет – антифолат второго поколения – имеет более широкий терапевтический индекс в сравнении с метотрексатом, что объясняют увеличенной эффективностью его полиглутамации фолиополиглутаматсинтетазой [21]. Альгима – ингибитор ферментов тимидилатсинтетазы, дегидрофолатредуктазы и рибонуклеотидтрансформилазы, а также лометрексол, селективный ингибитор последнего фермента, в настоящее время также проходят клинические испытания [21].

Другим перспективным направлением, активно разрабатываемым, в том числе и в нашей лаборатории, является синтез конъюгатов метотрексата и других антифолатов с различными макромолекулярными носителями, белками или олигосахарами [23]. Данный метод часто позволяет добиться увеличения времени полувыведения лекарства за счет депонирования комплекса «агент–носитель» и постепенного выделения действующего вещества. Это, в свою очередь, создает постоянную концентрацию агента, тем самым увеличивая экспозицию цитотоксического эффекта и снижая шансы опухолевых клеток на выживание. Кроме того, соединяя конъюгаты с антителами к опухолевым

антигенам, можно специфически направлять их на те или иные злокачественные клетки-мишени, увеличивая избирательность химиотерапии. Но даже без специфических антител конъюгаты имеют значительные шансы попадания в опухолевую ткань благодаря своей химической структуре. Стенки неизмененных кровеносных сосудов достаточно сложно пропускают макромолекулярные комплексы, каковыми являются конъюгаты. Однако сосуды опухолей, ввиду хаотичного и ускоренного ангиогенеза, часто имеют нарушенную структуру и обладают повышенной проницаемостью, в том числе и для этих веществ. Вместе с нарушениями лимфодренажа солидных опухолей это создает условия для селективного проникновения и накопления конъюгатов в опухолевой ткани. Это явление называется пассивным таргетингом. Создавая локальный высокий градиент концентрации химиопрепарата, данная стратегия потенциально может уменьшить системные токсические эффекты химиотерапии.

Благодаря обширным исследованиям последние два десятилетия ознаменовались бурным развитием противоопухолевой химиотерапии с появлением целого ряда новых лекарственных средств. В то же время, как результат более глубокого понимания взаимодействия «старых» химиопрепаратов, удалось расширить спектр их применения и нередко также повысить эффективность. Когда потенциал хирургического метода в лечении опухолевых заболеваний кажется практически исчерпанным, перспективы развития химиотерапии и примыкающей к ней биотерапии представляются весьма оптимистичными. Постоянный интенсивный поиск в клинической и экспериментальной онкологии вселяет надежду на дальнейший прогресс в этой области и увеличение нашего арсенала в борьбе со злокачественными новообразованиями.

Литература

1. Владимирская Е.Б. Биологические основы противоопухолевой терапии. — М.: Агат-Мед, 2001.
2. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — М.: Практическая медицина, 2005.
3. Bertino J.R., Goker E., Gorlick R. et al. // *Stem. Cells.* — 1996. — Vol. 14. — P. 5–9.
4. Busch H. *Methods in Cancer Research*, vol. IV. — New York: Academic Press, 1968.
5. Chabner B.A., Longo D.L. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice.* — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996.
6. Dedhar S., Hartley D., Fitz-Gibbons D. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — P. 1545–1552.
7. Farber S., Diamond L.K., Mercer R.D. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1948. — Vol. 238. — P. 787–793.
8. Frei E. III, Karon M., Levin R.H. et al. // *Blood.* — 1965. — Vol. 26. — P. 642–656.
9. Goker E., Waltham M., Kheradpour A. et al. // *Blood.* — 1995. — Vol. 86. — P. 677–684.
10. Gorlick R., Goker E., Trippett T. et al. // *Blood.* — 1997. — Vol. 89. — P. 1013–1018.
11. Guo W., Healey J.H., Meyers P.A. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 5. — P. 621–627.
12. Heinle R.W., Welch A.D. // *J. Clin. Invest.* — 1948. — Vol. 27. — P. 539.
13. Hertz R., Lewis J. Jr., Lipsett M.B. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1961. — Vol. 82. — P. 631–640.
14. Hooijberg J.H., Broxterman H.J., Kool M. et al. // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 2532–2535.
15. Kamen B.A., Smith A.K., Anderson R.G. // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 87. — P. 1442–1449.
16. Kamen B.A., Wang M.T., Streckfuss A.J. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263. — P. 13602–13609.
17. Kane M.A., Elwood P.C., Portillo R.M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1988. — Vol. 81. — P. 1398–1406.
18. Kremer J.M. // *Arthr. Rheum.* — 2004. — Vol. 50. — P. 1370–1382.
19. Kufe D.W., Pollock R.E., Weichselbaum R.R. et al. *Holland-Frei Cancer Medicine.* — B.C. Decker, 2000.
20. Longo G.S., Gorlick R., Tong W.P. et al // *Oncol. Res.* — 1997. — Vol. 9. — P. 259–263.
21. Longo-Sorbello G.S., Bertino J.R. // *Haematologica.* — 2001. — Vol. 86. — P. 121–127.
22. McGuire J.J. // *Curr. Pharm. Des.* — 2003. — Vol. 9. — P. 2593–2613.
23. Nevozhay D., Budzynska R., Kanska U. et al. // *Anti-cancer Res.* — 2006 (в печати).
24. Nimec Z., Galivan J. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1983. — Vol. 226. — P. 671–680.
25. Robien K., Boynton A., Ulrich C.M. // *Pharmacogenomics.* — 2005. — Vol. 6. — P. 673–689.
26. Rodenhuis S., McGuire J.J., Narayanan R., Bertino J.R. // *Cancer Res.* — 1986. — Vol. 46. — P. 6513–6519.
27. Trippett T., Schlemmer S., Elisseyeff Y. et al // *Blood.* — 1992. — Vol. 80. — P. 1158–1162.
28. Weinblatt M.E., Maier A.L., Coblyn J.S. // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20. — P. 950–952.
29. Westerhof G.R., Rijnbouts S., Schornagel J.H. et al // *Cancer Res.* — 1995. — Vol. 55. — P. 3795–3802.
30. Zhao R., Assaraf Y.G., Goldman I.D. // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 19065–19071.

Поступила в редакцию 03.04.06.

MODERN IDEAS ABOUT THE MECHANISM OF ANTINEOPLASTIC ACTION OF METHOTREXATE AND RESISTANCE TO IT

D.V. Nevozhaj, R. Budzynskaya, U. Kan'skaya, M. Yagello, Yu. Boratyn'sky

Institute of immunology and experimental therapy of the Polish academy of sciences (Wroclaw, Poland)

Summary — The review of the literature devoted to mechanisms of action of methotrexate and prospects of chemotherapy of tumors. Prospects of development of chemotherapy and biotherapy seem to be optimistic in the situations when the potential of the surgical method of treatment of tumors seems practically exhausted. Constant intensive research in clinical and experimental oncology raises hopes for the further progress in this area and increase in an arsenal of struggle with malignant tumors.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 12–16.

УДК 616.12-008.46-036.12-084

Э.М. Батищев, А.В. Калинин, Е.Б. Кривелевич

ОБ АКТУАЛЬНОСТИ РАЗВИТИЯ ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Департамент здравоохранения администрации Приморского края, Приморский краевой медицинский информационно-аналитический центр (г. Владивосток)

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, доказательная медицина, лечение.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ее распространенность в общей популяции составляет 1,5–2%, а среди лиц старше 65 лет – 6–10%. Несмотря на значительные достижения в лечении этой группы нозологий, распространенность ХСН неуклонно возрастает. Это происходит в связи с улучшением качества медицинской помощи и, как следствие, с увеличением продолжительности жизни, что ведет к старению населения развитых стран мира и увеличению его полиморбидности [6, 9]. В связи с этим ожидается, что в ближайшие 20–30 лет распространенность ХСН возрастет на 40–60% [16].

ХСН является одной из наиболее частых причин госпитализации. Так, в США, например, с нею связано до 10% всех госпитализаций. Более того, среди пожилых лиц ХСН – самая частая причина помещения в стационар. В Европе она является прямой или косвенной причиной до 70% всех госпитализаций больных старше 70 лет. В течение 3 месяцев после выписки повторно госпитализируется от 15 до 30% больных, причем в половине случаев этого можно избежать при адекватной терапии в амбулаторных условиях [16].

В связи с ростом частоты ССЗ после Второй мировой войны во многих развитых странах стали разрабатываться концепции по борьбе с ними, основой реализации которых стали представления о значимости мероприятий по первичной и вторичной профилактике болезней системы кровообращения и в не меньшей степени о том, что решение этих проблем – задача, требующая объединения усилий не только различных медицинских служб, но и исполнительной власти, представителей других специальностей (педагогов, психологов, социальных работников) и средств массовой информации. Успехи США и стран Западной Европы в этом направлении общеизвестны. Тем не менее статистика свидетельствует о неуклонном росте числа случаев ХСН во всех странах, независимо от политической и экономической ситуации [2]. В западном мире, где растет продолжительность жизни и, соот-

ветственно, число пациентов с ХСН, бюджеты здравоохранения и страховые компании несут колоссальные затраты на лечение именно этой патологии. В начале 90-х годов XX века на лечение таких больных в США уходило 5,4 млрд долларов в год. Это существенно больше, чем на организацию службы и лечение пациентов, перенесших инфаркт миокарда (3,1 млрд) или больных раком (2,4 млрд). По самым оптимистичным оценкам все прямые и непрямые затраты на лечение ХСН превышают 20 млрд долларов в год [2].

Не следует максимизировать внимание только на профилактике ССЗ. Динамическое наблюдение за этой группой больных при помощи специально разработанной компьютерной прогностической модели в течение 10 лет позволило выявить реальные причины снижения смертности. В 25% случаев оно было обусловлено уменьшением распространенности факторов риска (артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия и пр.) и в 71% случаев – улучшением лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [23]. Характерно, что смертность от острых форм ИБС снижается значительно быстрее, чем от хронических. По-видимому, направление финансовых средств на совершенствование лечения этой нозологии в настоящее время может дать больший эффект, чем усиление мероприятий по ее первичной профилактике.

В конце XIX века Россия отставала от развитых стран мира по уровню смертности и продолжительности жизни примерно на 100 лет, перед Великой отечественной войной отставание сократилось до 20 лет. В послевоенный период произошел скачок: Россия почти догнала ведущие экономические развитые страны по уровню смертности и продолжительности жизни. В 1965 г. разница между Россией и США, например, составляла по продолжительности жизни полгода у женщин и полтора года у мужчин. В основе этого успеха – эффективность системы всеобщего бесплатного медицинского обслуживания населения, профилактики и лечения инфекционных заболеваний (всеобщая вакцинация населения и применение антибактериальных препаратов) [12].

Затем в России, как и во всех странах Запада, на смену старой патологии пришла новая – болезни системы кровообращения, новообразования, несчастные случаи и травмы. И если на Западе примерно в течение 7–8 лет удалось преодолеть кризис (профилактикой заболеваний и снижением уровня техногенных проблем), то у нас не удалось переломить ситуацию, и тенденция снижения смертности сменилась ее длительным, медленным и устрашающим ростом [12].

Причины этого в различиях стратегии охраны здоровья в России и на Западе. Западные страны пошли по пути существенного увеличения расходов на здравоохранение. Доля затрат на здравоохранение в этих странах была увеличена в 2–3 раза. Причем больше средств стало тратиться не только на новые медицинские технологии, но и на пропаганду здорового образа жизни: снижение потребления алкоголя, отказ от

курения, занятия физической культурой, изменение вредных привычек питания. При этом следует также принять в расчет, что количество врачей и медицинских сестер на 10 000 населения в России в 2–3 раза выше, чем в европейских странах. Быстрыми темпами увеличивается количество станций скорой медицинской помощи – но это симптом тревожный, поскольку обращение за медицинской помощью преимущественно в экстренном порядке свидетельствует о низком качестве работы первичного звена здравоохранения – участковых и семейных врачей [11].

Отсутствие стандартов в лечении вообще (имеются только многочисленные разноречивые рекомендации) еще больше усложняет проблему. Одновременно шквал информации, который обрушился на неподготовленных доселе врачей, усугубляет проблему. Практически всегда эту информацию несут фармацевтические компании.

В настоящее время в мире ежегодно публикуется около 2 млн научных медицинских статей, не считая материалов многочисленных конференций, книг и т.д. Очевидно, что в связи с возникшей исторической необходимостью впервые в 1979 г. А. Кохрейн привлек внимание к тому, что научно обоснованная медицина должна базироваться на надежных данных и использовать только сведения, полученные в ходе правильно организованных и проведенных научных исследований [20]. Но реализация этого принципа на практике осложняется наличием огромного количества информации, которая распространяется в виде печатных изданий, по телефону, факсу, электронной почте, содержится в различных базах данных и Интернете. Это, несомненно, способствует быстрому распространению важных для практической медицины сведений, но не всегда позволяет отделить достоверные источники от недостаточно надежных. Часть данных отражает интересы отдельных фармакологических фирм, промышленных кругов и частных лиц [4].

Частота публикации результатов клинических испытаний зависит и от того, кто их финансирует. Среди исследований, показавших преимущества нового способа лечения, фармацевтической промышленностью финансировались 43%, а среди исследований, выявивших преимущество «старого» лечения, – только 13% [21]. Поэтому редакции ведущих медицинских журналов требуют от авторов раскрытия источников финансирования их исследований. К сожалению, в отечественной практике источник финансирования зачастую не указывается. Можно только предполагать, кто выступил спонсором проведенных испытаний по торговым наименованиям препаратов. Такие работы не выдерживают никакой критики, поскольку заранее настроены на успешный результат [5].

В связи с этим в последнее время в лекарственном лечении стали опираться на результаты так называемой доказательной медицины. Она базируется в первую очередь на строго обоснованных научных фактах, во-вторых, на оценке влияния лечения на «жесткие

конечные точки» – общую смертность, снижение количества осложнений. Понятие *evidence-based medicine*, или «медицины, основанной на доказательствах», было предложено канадскими учеными из университета Мак Мастера в Торонто в 1990 г. Вскоре это новое понятие быстро распространилось и нашло сторонников в разных странах мира. Существуют различные определения этого термина. В соответствии с одним из них доказательная медицина – добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного [13]. Таким образом, это не новая наука. Ее можно рассматривать как принципиально новый подход в отношении технологии сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации. Достаточно тесно медицина, основанная на доказательствах, смыкается с клинической фармакологией. Именно в клинической фармакологии наиболее активно используются ее принципы, хотя они применимы к любой области медицинской науки, включая и общие проблемы организации здравоохранения. Но поскольку лекарственная терапия является неотъемлемой частью лечения и к тому же составляет большую часть его совокупного бюджета, акцент в первую очередь был сделан на клинической фармакологии. В настоящее время (2003 г.) в российских стационарах доля средств, затраченных на лекарственные статьи расходов, составляет 20–40%. Это заставляет искать новые подходы к оценке их рациональности, эффективности и минимальной затратности [25].

Но продвижение принципов доказательной медицины связано с трудностями, поскольку в категорию выгодных медицинских специальностей в России попадали сторонники нетрадиционной медицины и прочих оккультных наук (аурикулодиагностика, метод Фоля и др.). Поскольку многие болезни либо не лечатся, либо проходят сами по себе [5], то введение канонов доказательной медицины может существенно повлиять на доходы этих категорий специалистов. Соответственно, доказательная медицина – наука скорее необходимая пока для организаторов здравоохранения, целью которых является экономия бюджетов учреждений, ресурсов, и для страховых компаний.

Другая предпосылка – нехватка средств, связанная с ростом расходов на здравоохранение. В этой ситуации среди большого числа лекарственных препаратов необходимо выбрать именно те, которые обладают высокой эффективностью и лучшей переносимостью. Следует отметить, что новизна или высокая стоимость нового препарата не являются гарантией его высокой эффективности. Например, цефалоспорины и другие современные антибактериальные препараты при многих инфекционных заболеваниях не имеют преимуществ перед аминопенициллинами [19]. Длительный опыт использования того или иного лекарственного средства также не всегда служит убедительным доводом в пользу его дальнейшего применения. Напротив, чем опытнее врач, тем больше он знает бесполезных

лекарств. К примеру, высокая популярность пролонгированных форм периферических вазодилататоров (нитросорбида, изосорбидов) или клонидина не означает, что они являются оптимальными средствами лечения ХСН и артериальной гипертензии, тем не менее в клинической практике они широко распространены. Такая же ситуация прослеживается с антагонистами кальция группы дегидропиридинов. Несмотря на многолетний опыт, рандомизированные контролируемые испытания показали повышение риска смертности на фоне их приема [7]. И напротив, в 1996 г. уже существовали доказательства преимуществ β -адреноблокаторов перед антагонистами кальция при лечении ИБС и артериальной гипертензии. В 2003 г. проблема была решена: прием дегидропиридинового антагониста кальция был признан неэффективным или наносящим вред [24]. Однако, как показывает анализ амбулаторных карт, назначение препаратов этой группы до сих пор распространено необоснованно широко. Наверное, после 2003 г. выглядит кощунством со стороны фармацевтических компаний предлагать препараты этой группы для лечения пациентов с артериальной гипертензией. К сожалению, это имеет место, о чем говорится в исследовании РОСА [3]. В частности, инициатива исходит от фирм-производителей препаратов этой группы.

Ингибиторы фермента, конвертирующего ангиотензин, назначаются не при всех случаях обращения пациентов за амбулаторной помощью [1]. Еще хуже ситуация наблюдается в отношении лечения β -адреноблокаторами. Известны результаты исследования S. Viskin et al. [26], показавших, что лишь 58% больных, перенесших инфаркт миокарда и не имевших противопоказаний, получали препараты этой фармакотерапевтической группы. Ситуация за 10 лет не изменилась. При этом лишь 11% больных принимали β -адреноблокаторы в дозах, хотя бы приближающихся к тем, эффективность которых была доказана в мега-трайлах. Между тем на примере метопролола было показано, что использование β -адреноблокаторов в недостаточных дозах приводит к увеличению смертности [22]. Опасения врачей здесь вполне обоснованы в силу наличия нежелательных лекарственных реакций (атриовентрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла, увеличение риска гипогликемии и др.). Вышеперечисленные нежелательные явления, безусловно, присутствуют при назначении неселективных β -адреноблокаторов, в то время как селективные лишены данных побочных эффектов и должны занять соответствующее место в терапии ССЗ [15].

И уж совершенно необоснованным выглядит назначение непроверенных, устаревших и альтернативных методов лечения ССЗ без одновременной адекватной лекарственной терапии. Здесь можно упомянуть массаж сердца с ментолом, постановку горчичников при пароксизме стенокардии, сеансы биомагнитной камеры, акупунктуру, разные варианты физиотерапии [14]. Такие назначения не снижают количество осложнений и не увеличивают продол-

жительность жизни пациентов с ССЗ. Настороженность вызывает и тот факт, что такие мероприятия могут выполняться без назначения действительно эффективных и доказанных препаратов при ИБС и эссенциальной артериальной гипертензии [10, 18].

Могут рекомендоваться и биологически активные добавки, и гомеопатические препараты, что вообще, по нашему мнению, является безобразием: например, пумпан в терапии ССЗ [17]. Учитывая высокую «эффективность» препарата, указанная статья полна апологетизма, но при этом совершенно недокладательна: абсолютно разнородная группа больных, не указаны ни критерии исключения и включения, нет рандомизации и «ослепления» и пр. Следует отметить особо, что препарат лоббируется в издании, предназначенном для специалистов общей практики, работающих в первичном контакте с пациентами. Если предположить, что практический врач, изучив материалы этой статьи, «проникнется симпатией» к пумпану, то вполне может возникнуть ситуация, когда пациент предпочтет потратить свои финансы на биологически активную добавку, а не на β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

К примеру, за рубежом акупунктура имеет очень ограниченный круг показаний. Есть малое количество доказательных работ по использованию этой методики — отмечен незначительный эффект при симптоматическом лечении некоторых неврологических состояний: боль в спине и шее. Большинство работ надлежащего уровня свидетельствует либо о неэффективности этого метода [8], остальные не соответствуют критериям достоверности и не могут рассматриваться как доказательные. Для ССЗ здесь имеются исследования профилактической направленности: отказ от курения табака при проведении акупунктуры [7]. Однако оказалось, что акупунктура не приводит к статистически значимому повышению доли лиц, воздерживающихся от курения в течение одного года. Также, в силу возникновения опасности инфицирования прионовыми болезнями, атипичными инфекциями кожи и мягких тканей в результате использования таких способов терапии, к этим способам лечения стали относиться более сдержанно. Случаи инфекционного эндокардита, ассоциированные с акупунктурой, в целом редки, но среди лиц с сопутствующей сердечной патологией встречаются гораздо чаще.

Подобного рода статей много, и чем более экзотические средства применяются (магнитные поля, лазеры, воздействия на биологически активные точки, браслеты, биорезонансная терапия, аурикулодиагностика), тем реже встречается правильная организация испытаний и тем чаще достигаются «блестящие результаты» [5]. Именно из-за низкого методологического качества первичных испытаний множество больных были подвергнуты «лечению», которое позднее признано неэффективным: перевязка внутренней грудной артерии, иммуностимуляция левамизолом,

профилактика гриппа мебендазолом. До сих пор при ожирении подвергается шунтированию тонкий кишечник, а толстый промывается при помощи высокой гидроколонтотерапии. Что ж поделаться, *vulgus vult desipri, ergo desipriatur*¹. Хотя известно еще давно, что клизма должна применяться только как *ultima ratio*². Колоссальные средства здравоохранения были затрачены и продолжают тратиться на поддержание никогда не испытывавшейся системы «диспансеризация» [5].

Следует отметить, что в ряде стран Европейского союза медицинские технологии, не имеющие убедительных доказательств эффективности, из общественных фондов не финансируются, хотя и не запрещаются. Со временем они становятся непопулярными и исчезают сами собой.

В заключение следует отметить, что до сих пор процесс назначения лекарственной терапии остается процессом субъективным, на который могут оказывать влияние некоторые факторы: возраст и личный опыт врача, вуз и его профессорско-преподавательский состав, фармацевтические компании, которые наносят визиты в конкретное медицинское учреждение. В терапии ССЗ имеет место как применение устаревших лекарственных препаратов (витамины, периферические вазодилататоры), так и средств с недоказанным фармакологическим эффектом (вазоактивные, кардиометаболики). Могут предлагаться альтернативные методы лечения, совершенно не показанные при подобных заболеваниях – иглорефлексотерапия, сеансы биомагнитной камеры. С целью повышения эффективности лечения социально значимых важнейших неэпидемических ССЗ необходимо вводить систему стандартизации, в которой используются принципы лечения, построенные по канонам медицины, основанной на доказательствах.

Литература

1. Батищев Э.М., Волкова М.В., Гаврилова Е.А., Кричевелич Е.Б. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2003. – № 4. – С. 31–32.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. *Принципы рационального лечения сердечной недостаточности*. – М. : Медиа-медика, 2000.
3. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. // *Consilium medicum*. – 2003. – Т. 9, № 5 [электронный ресурс] www.consilium-medicum.com/media/gyper/03_05/151.shtml.
4. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. и др. // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2001. – № 1. – С. 19–22.
5. Власов В.В. // *Введение в доказательную медицину*. – М. : Медиа Сфера, 2001. – С. 27–28.
6. Джозеф Л., Голдстейн Ж., Майкл Бр. *Профилактика и лечение генетических болезней человека*. – М. : ГЭОТАР-Мед, 1998.
7. *Доказательная медицина : ежегодный справочник*. – М. : Медиа-сфера, 2003. – Ч. 1. – С. 115, 169–170.

8. Там же. – Ч. 7. – С. 1982–1999, 2050–2066, 2265–2275.
9. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. // *Consilium medicum*. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 5–9.
10. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. // *Качественная клиническая практика*. – 2002. – № 3. – С. 5–12.
11. Лопатенков Г.Я. *Роль уполномоченного по правам человека в защите прав пациентов : аналитический доклад [электронный ресурс]* <http://www.defender.spb.ru/analytic.zip>.
12. *О современном состоянии смертности населения Российской Федерации : доклад Комиссии по вопросам женщин, семьи и демографии при Президенте Российской Федерации, 2005*.
13. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. // *Российский кардиологический журнал*. – 2001. – № 4. – С. 8–11.
14. Окорочков А.Н. *Лечение болезней внутренних органов*. – Минск : Высшая школа, 1997.
15. Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зыкова А.А. // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 136–139.
16. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е. и др. // *Хроническая сердечная недостаточность*. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 4–11.
17. Стеблюкова И.А., Радьш Б.Б., Шахворостова С.А. // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. – 1998. – № 3. – С. 14.
18. Шварц Ю.Г., Наумова Е.А. // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2000. – № 4. – С. 19–21.
19. Beecher H. // *JAMA*. – 1955. – Vol. 159. – P. 1602–1606.
20. Chalmers I., Altman D.G. *Systematic reviews*. – London : BMJ Publishing Group; 1995.
21. Davidson R.A. // *J. Gen. Int. Med.* – 1986. – Vol. 1. – P. 155–158.
22. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B.W. et al. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2001. – Vol. 14. – P. 589–595.
23. Hunik M., Goldman L., Tosteson A. et al. // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277. – P. 535–542.
24. Licht D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324. – P. 781–788.
25. Tetzlaff T., McCracken G., Nelson J. // *J. Pediatr.* – 1978. – Vol. 92. – P. 485–490.
26. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. // *J. American. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 1327–1332.

Поступила в редакцию 22.02.06.

ABOUT THE URGENCY OF DEVELOPMENT OF PROPHYLAXIS AND TREATMENT WITH THE PURPOSE OF IMPROVEMENT OF QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

E.M. Batishchev, A.V. Kalinin, E.B. Krivelevich
Department of Public H of the Administration of Primorsky Region, Primorsky Regional Medical Information-analytical center (Vladivostok)

Summary – Despite of successes of a farmaceutical industry in development of drugs for treatment of socially-significant not epidemic diseases, death rate from these nozology continues to remain high. It occurs because the treatment of this nozology as process of purpose of medicinal therapy now remains subjective which depend from the age and experience of the doctor influence, and what pharmaceutical representatives visit is more often concrete hospital.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 17–20.

¹ Толпа хочет быть обманутой, так пусть обманывается, лат.

² Последнее средство, лат.

УДК 615.015:575.191

Д.А. Сычев, И.В. Игнатьев, Н.А. Гасанов, В.Г. Кукес

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ И ТРАНСПОРТЕРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ДАТЬ МОДЕ ИЛИ ПРИКЛАДНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ?

Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП
Росздравнадзора (г. Москва),
Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова (г. Москва)

Ключевые слова: фармакогенетические тесты, лекарственные средства.

Клиническая фармакогенетика представляет собой раздел клинической фармакологии, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ [7, 12]. И хотя роль наследственности в формировании индивидуального фармакологического ответа известна давно [4, 8, 9], понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС) стало возможным лишь в связи с развитием методов молекулярной биологии и реализацией программы «Геном человека». Так, стало очевидным, что генетические особенности пациентов могут определять до 50% всех неблагоприятных фармакологических ответов: неэффективность ЛС или нежелательные лекарственные реакции [12, 16, 17]. Эти особенности, как правило, реализуются через полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС, называемых полиморфными маркерами, или аллельными вариантами [1, 3, 7]. Именно выявление конкретных аллельных вариантов данных генов, влияющих на фармакологический ответ, и является сутью фармакогенетических исследований [1]. Очевидно, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику позволит индивидуализованно подойти к выбору ЛС и режима их дозирования, а в некоторых случаях и к тактике ведения пациентов. Подобные подходы лежат в основе т.н. персонализированной медицины [17, 18], а потребность в оптимизации фармакотерапии существует несмотря на появление большого числа новых ЛС, а также внедрение в клиническую практику методологии доказательной медицины. Так, только в США ежегодно регистрируется более 2 млн нежелательных лекарственных реакций, и более 100 000 человек умирают по их причине. Экономический ущерб от нежелательных лекарственных реакций возрос с 76,6 (1997 год) до 177,4 млрд долларов (2001 год). В то же время эффективность фармакотерапии остается недостаточной: по данным В.М. Silber, не отвечают на лекарственную терапию до 40% больных с различными заболеваниями [19].

Система биотрансформации и транспортеров в конечном итоге функционирует для элиминации ЛС, а ее активность является главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику препарата [3, 4]. «Участниками» этой системы являются ферменты I и II фаз биотрансформации, а также транспортеры ЛС [4]. Основными ферментами I фазы являются изоформы цитохрома P-450 [4, 12, 15]. Среди транспортеров наибольшую роль в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС играют гликопротеин-P, кодируемый геном MDR1, а также транспортеры органических анионов и катионов [12]. Полиморфизм генов системы биотрансформации (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и транспортеров ЛС (MDR1, OATP-C, OAT-1, OAT-3, OCT-1) может существенно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику данных препаратов и иметь существенные клинические последствия. Выявление аллельных вариантов перечисленных генов является реальным путем индивидуализации выбора ЛС и их режимов дозирования, что повысит эффективность и безопасность лечения.

Однако первыми фармакогенетическими тестами стали реакции, в основе которых лежит определение активности ферментов биотрансформации по фармакокинетике ЛС (ЛС-маркеры), являющихся субстратами данных ферментов и (или) их метаболитов (фенотипирование пациентов). Так, выявляют скорость ацетилирования, окисления (суммарное – антипириновый тест или по отдельным изоферментам цитохрома P-450, например CYP2D6–дебризохиновый тест, спартеиновый тест и т.д.). По сути, эти тесты оценивают фенотипические проявления полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации. Однако фенотипирование пациентов имеет ряд недостатков:

1. Для проведения теста необходим однократный прием ЛС-маркера, при этом возможно возникновение нежелательных реакций;
2. Инвазивность (необходим многократный забор крови) и неудобство для пациентов (трудность амбулаторного применения);
3. Необходимо определять концентрацию ЛС-маркера и (или) его метаболита в плазме крови в нескольких временных «точках»;
4. Тесты оценивают активность ферментов биотрансформации, которая может определяться не только генетическими особенностями пациента, но и совместно применяемыми ЛС (ингибиторами/индукторами), возрастом, полом, суточным биоритмом (активность CYP3A4 изменяется в течение суток), характером питания (сок грейпфрута и др.), курением, приемом алкоголя и т.д.;
5. Тесты трудно использовать для крупных популяционных исследований для оценки этнической чувствительности к ЛС.

Этих недостатков лишены собственно фармакогенетические тесты, в основе которых лежит выяв-

ление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС, определяющих фармакологический ответ (генотипирование пациентов). Их преимущества:

1. Тест не требует приема ЛС-маркеров, т.е. может прогнозировать фармакологический ответ еще до приема препарата;
2. Необходим однократный забор крови или другого биологического материала (например, соскоб с внутренней поверхности щеки) в любое время;
3. Тест основан на полимеразной цепной реакции и не требует определения в нескольких временных «точках»;
4. Результаты не изменяются в течение всей жизни, что создает перспективу для составления т.н. «фармакогенетического паспорта» пациента;
5. Тесты оценивают только «генетический компонент», влияющий на фармакологический ответ;
6. Тесты относительно недороги и не требуют оборудования для выполнения полимеразной цепной реакции;
7. С помощью этих тестов можно проводить крупные популяционные исследования.

В последние несколько десятилетий активно проводятся исследования по выявлению ассоциаций между носительством различных аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС и неблагоприятным фармакологическим ответом (табл. 1–3).

В качестве примера приведем результаты собственного исследования. По нашим данным, у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (являющихся гомозиготами по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 – генотип ТТ), по сравнению с пациентами, не несущими данный генотип (генотипы СТ и СС), чаще выявляются симптомы гликозидной интоксикации при длительном приеме

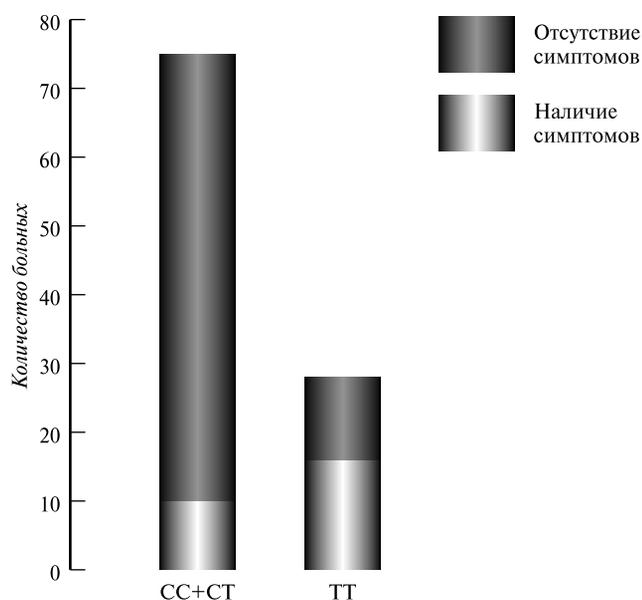


Рис. 1. Симптомы гликозидной интоксикации у лиц из объединенной группы (генотипы СС и СТ) и у пациентов с генотипом ТТ по маркеру С3435Т гена MDR1.

дигоксина в дозе 0,25 мг/сутки (рис. 1). Причиной этого феномена было то, что именно у лиц с генотипом ТТ регистрировались более высокие значения равновесной концентрации этого препарата в плазме крови по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС (рис. 2) [2].

Важными характеристиками фармакогенетического теста являются значения его чувствительности и специфичности для прогнозирования неблагоприятного фармакологического ответа. При низких значениях этих показателей внедрение фармакогенетического теста окажется нецелесообразным. Кроме того, применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано высокоэффективное ЛС, которое может оказаться у него и высокоэффективным, и безопасным, несмотря на результаты теста. Например, по нашим данным, выявление генотипа ТТ с чувствительностью 62% и специфичностью 84% прогнозирует развитие симптомов гликозидной интоксикации у пациентов, принимающих дигоксин в дозе 0,25 мг/сутки [12].

Очевидно, для каждого фармакогенетического теста должен быть разработан алгоритм выбора ЛС и его режима дозирования в зависимости от результатов теста, и если такого алгоритма нет, то значение теста для клинической практики сомнительно, т.к. при этом невозможно интерпретировать его результаты. В настоящее время подобные алгоритмы разработаны только для ограниченного числа фармакогенетических тестов [12].

Экономические последствия внедрения фармакогенетических тестов в клиническую практику в большинстве случаев рассчитаны лишь теоретически. Так, по подсчетам, сделанным в США, выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C19 для

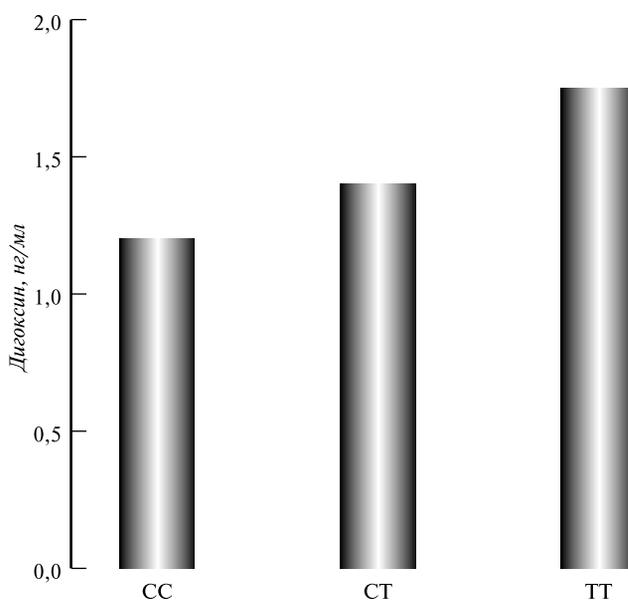


Рис. 2. Концентрация дигоксина в плазме крови пациентов с генотипами СС, СТ, ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1.

Таблица 1

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих I фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
CYP2D6	«Медленные» варианты: CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Метопролол	Бронхоспазм, гипотония, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, асистолия
			Флекаинид	Желудочковые тахикардии
			Пропафенон	Нейротоксичность, бронхоспазм
			Фенформин	Молочнокислый ацидоз
			Нортриптилин и др. трициклические антидепрессанты	Гипотония, агитация, сонливость
			Галоперидол	Экстрапирамидные расстройства
			Дексфенфлурамин ¹	Тошнота, рвота, головная боль
			Симвастатин	Повышение уровня трансаминаз, миалгии
			Пергекселина малеат ¹	Гепатотоксичность
			Метоклопрамид	Экстрапирамидные расстройства
			Прокаинамид	Снижение риска развития волчаночноподобного синдрома
			Трамадол	Недостаточное анальгетическое действие
			Кодеин	Недостаточное анальгетическое действие
			CYP2C9	Копии функциональных аллелей: CYP2C9*1, CYP2C9*2
Трициклические антидепрессанты	Отсутствие антидепрессивного действия			
Антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина	Отсутствие антидепрессивного действия			
Симвастатин	Отсутствие гиполипидемического действия			
CYP2C9	«Медленные» варианты: CYP2C9*2, CYP2C9*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Непрямые антикоагулянты	Кровотечения
			НПВС	Желудочно-кишечные кровотечения
			Пероральные гипогликемические ЛС	Гипогликемия
			Лозартан	Ослабление гипотензивного действия
			Ирбесартан	Усиление гипотензивного действия
			Торсемид	Увеличение экскреции калия, натрия, хлора. Угнетение экскреции мочевой кислоты.
CYP2C19	«Медленные» варианты: CYP2C19*2, CYP2C19*3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
CYP2B6	«Медленные» варианты: CYP2B6*5, CYP2B6*6	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Циклофосфамид	Нефротоксичность
			Метадон I	Низкая эффективность у больных с опиатной зависимостью
CYP3A4	«Медленные» варианты: A290G, CYP3A4*4	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Аторвастатин, симвастатин	Усиление гиполипидемического действия
CYP3A5	«Медленный» вариант CYP3A5 *3	Снижение активности изофермента цитохрома P-450	Фентанил	Интоксикация при применении фентанила
DPDG	Asp971Ala, Cys24Arg, Arg886His	Снижение активности дегидропири-мидиндегидрогеназы	5-фторурацил	Нейротоксичность, кардиотоксичность
BCHE	«Медленные» варианты A2-09G и некоторые др.	Снижение активности бутрилхолин-эстеразы	Суксаметоний (дитилин)	Длительное апноэ

¹ Препарат в России не зарегистрирован.

Таблица 2

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих II фазу биотрансформации, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности фермента	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
UGT1A1	«Медленные» варианты: UGT1A1*1B, UGT1A1*28, UGT1A1*60	Снижение активности изофермента глюкуронил-трансферазы-1	Иринотекан	Гипербилирубинемия, диспепсия
NAT2	«Медленные» варианты: NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 и др. (более 20)	Снижение активности ацетилтрансферазы-2	Изониазид	Полиневриты
			Сульфасалазин	Диспепсия
			Гидралазин	Волчаночноподобный синдром
			Прокаинамид	Волчаночноподобный синдром
TPMT	«Медленные» варианты: TPMT*2, TPMT*3, TPMT*8	Снижение активности тиопуринометилтрансферазы	6-меркаптопурин, азатиоприн	Миелотоксичность
GSTT1	Нулевые аллели	Снижение активности глутатионтрансферазы	Троглитазон	Гепатотоксичность
GSTM1	Нулевые аллели	Снижение активности глутатионтрансферазы	Троглитазон	Гепатотоксичность
			D-пеницилламин	Повышение эффективности терапии ревматоидного артрита

прогнозирования антисекреторного эффекта ингибиторов протонного насоса и выбора режима их дозирования может сохранить примерно 5000 долларов на каждые 100 протестированных пациентов из азиатских этнических групп [21]. Только для двух фармакогенетических тестов было продемонстрировано, что их применение приводит к снижению затрат на лечение. Это тесты, в которых выявляются «медленные» аллельные варианты гена CYP2C9 для прогнозирования кровотечений при применении варфарина [23] и «медленные» аллельные варианты, а также функциональные аллели гена CYP2D6 для прогнозирования неблагоприятных реакций и эффективности трициклических антидепрессантов [11]. Так, при сравнении стоимости лечения варфарином с использованием выявления «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9 и без него оказалось, что данный тест позволяет снизить расходы на 4700 долларов на каждые 100 пациентов, пролеченных в течение года [11].

Кроме того, очевидно, что внедрение подобного подхода будет целесообразным, если аллельные варианты генов будут достаточно часто встречаться в популяции (чаще 1%). В то же время внедрение того же фармакогенетического теста будет менее актуальным, если частота выявляемого аллельного варианта в этнических группах, проживающих на данной тер-

ритории, низкая. Однако необходимо принимать во внимание, что частота встречаемости аллельных вариантов генов CYP2D6, CYP2C9 и MDR1 значительно варьирует в различных этнических группах, особенно принадлежащих к разным расам (от 0 до 50%) [22]. Поэтому, с учетом многонациональности нашей страны, необходимым является определение частот аллельных вариантов данных генов в различных этнических группах. Первые работы, посвященные изучению различий в частотах фенотипов скорости ацетилирования в различных этнических группах коренных народов Крайнего Севера и Дальнего Востока, проводились С.Ш. Сулеймановым и др. [10]. Мы изучали частоты носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в трех этнических группах Чукотского АО. Генотип CYP2C9*1/*3 достоверно чаще встречался у чукчей по сравнению с русскими (17 и 9%). Частоты других генотипов по CYP2C9 (CYP2C9*1/*1 и CYP2C9*1/*2) у русских, эвенков и чукчей достоверно не различались. Следовательно, можно предполагать большую чувствительность чукчей по сравнению с русскими к ЛС, являющихся субстратами CYP2C9 (и в частности к непрямым антикоагулянтам), и внедрение в клиническую практику выявления аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 для выбора начальной дозы варфарина в Чукотском АО целесообразно.

Таблица 3

Ассоциации между носительством аллельных вариантов генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Аллельные варианты	Изменение активности транспортера	Лекарственные средства	Изменение фармакологического ответа
MDR1	C3435T, G2677T, G2677A, C1236T	Снижение активности гликопротеина Р	Дигоксин	Гликозидная интоксикация
			Лоперамид	Миоз (сужение зрачка)
			Нортриптилин	Гипотония
			Циклоспорин	Нефротоксичность, нейротоксичность
			Блокаторы медленных кальциевых каналов	Гиперплазия десен
			Ингибиторы протонного насоса	Усиление антисекреторного действия
			Антиконвульсанты	Повышение эффективности терапии эпилепсии
Аторвастатин	Усиление гиполипидемического действия			
OATP-C	OATP-C*1b, OATP-C*15, T521C, G11127A	Снижение активности транспортера органических анионов С	Правастатин, аторвастатин, симвастатин	Ослабление гиполипидемического действия
	T1628G	— « —	Правастатин, аторвастатин	Повышение риска развития миопатий

Итак, по нашему мнению, фармакогенетический тест может считаться пригодным для клинической практики при следующих условиях:

1. Доказано наличие выраженной ассоциации между выявляемой аллелью того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие неблагоприятных реакций или недостаточная эффективность);
2. Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью;
3. Должен быть хорошо разработан алгоритм выбора ЛС и режима их дозирования в зависимости от результатов фармакогенетического теста;
4. Должны быть доказаны преимущества, в т.ч. и экономические применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом;
5. Выявляемый аллельный вариант должен встречаться в популяции, проживающей на данной территории, с частотой не менее 1%.

Серьезным препятствием к внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику является низкий уровень знаний в области клинической фармакогенетики у врачей и организаторов здравоохранения. Профессор Felix W. Fruech, директор отделения геномики в клинической фармакологии и биоинформатики FDA, утверждает, что фармакогенетике уделяется недостаточное внимание как в рамках додипломного, так и последипломного образования [13]. По результатам специальной программы по изучению преподавания фармакогенетики, организованной FDA, было отмечено следующее:

- чаще всего основы фармакогенетики преподают на 2 курсе в рамках курса фармакологии;
- лишь в некоторых медицинских вузах на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетике;
- приоритетным является изучение аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) и аллельных вариантов, использующихся для индивидуализации фармакотерапии в онкологии (TPMT, DPDG);
- недостаточно учебников и учебных пособий по клинической фармакогенетике;
- имеется много медицинских вузов, в которых фармакогенетика вообще не преподается [13].

В качестве идеала Felix W. Fruech приводил систему додипломного образования в Израиле, где основы фармакогенетики преподаются в рамках курса фармакологии в течение 4 часов, а на старших курсах имеется электив по клинической фармакогенетике [13]. В медицинских вузах России этой дисциплине уделяется недостаточно внимания. Так, только в одном из них создана кафедра фармакогенетики (РГМУ), однако на ней обучаются только студенты медико-биологического факультета. В единичных вузах имеются элективы по фармакогенетике. Что касается учебной литературы, то еще во времена СССР было издано 3 монографии по фармакогенетике [5, 8, 9]. После большого периода дефицита информации в 2004 г. вышла монография «Лекции по фармакогенетике» (под ред. академика РАМН, проф. С.Б. Середенина), а также учебник «Клиническая фармакология» (под ред. академика РАМН, проф. В.Г. Кукеса), в котором имеется большая глава «Клиническая фармакогенетика».

За последние несколько десятков лет фармакогенетика достигла серьезных успехов. Количество исследований в этой области растет как снежный ком. В Интернете даже существует постоянно обновляемый ресурс, на котором собраны результаты всех проведенных фармакогенетических исследований (www.pharmgkb.org) [20]. И в настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику является реальным путем к персонализированной медицине. Уже разработан ряд тестов, кроме того, активно ведется разработка генетических микрочипов (*microarray-technology*), позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение фармакологического ответа. Однако темпы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику нельзя признать стремительными прежде всего из-за существования ряда пока неразрешенных проблем.

По данным S.J. Gardiner и E.J. Begg [15], в Австралии и Новой Зеландии за год проводится не больше 1000 тестов. При этом наиболее часто используется определение аллельных вариантов генов TPMT (400 тестов в год) и VCHE (250 тестов в год). А определение «медленных» аллельных вариантов генов CYP2D6 и NAT2 за исследуемый год не применялось ни разу. В России фармакогенетические тесты в клинической практике также используются редко. Их иногда выполняют в некоторых НИИ РАМН и крупных коммерческих медицинских центрах, хотя в нашей стране и существует законодательная база для использования фармакогенетических тестов в практическом здравоохранении. Так, в приказе Минздрава № 494 от 22.10.2003 г. [6] говорится о том, что в крупных лечебно-профилактических учреждениях должны быть организованы специальные лаборатории фармакогенетики, в которых будут проводиться подобные исследования. Однако в приказе нет указаний на то, какие именно фармакогенетические тесты могут использоваться и как они должны интерпретироваться. Кроме того, не указана техническая база подобных лабораторий. Поэтому названный приказ носит пока лишь декларативный характер. Таким образом, предстоит еще решить ряд проблем, для того чтобы клиническая фармакогенетика стала прикладной наукой, а фармакогенетические тесты превратились бы в рутинные исследования в повседневной клинической практике.

Литература

1. Бочков Н.П. *Клинические исследования лекарственных средств в России*. — 2002. — № 2. — С. 4–6.
2. Игнатьев И.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др. *Медицинская генетика*. — 2005. — Т. 4, № 12. — С. 568–572.
3. Кукес В.Г. *Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты*. — М.: Реафарм, 2004.
4. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. *Биотрансформация лекарственных веществ*. — М.: Медицина, 1981.

5. Лильин Е.Т. *Введение в современную фармакогенетику*. — М.: Медицина, 1984.
6. *О совершенствовании деятельности врачей — клинических фармакологов: приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. № 494*.
7. Середенин С.Б. *Лекции по фармакогенетике*. — М.: МИА, 2004.
8. Скакун Н.П. *Клиническая фармакогенетика*. — Киев: Здоровье, 1981.
9. Соради И. *Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики*. — Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1984.
10. Сулейманов С.Ш., Маркова С.М., Шепелева Е.Н. и др. // *Здравоохранение Дальнего Востока*. — 2003, № 2. — С. 11–14.
11. Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J. // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 246–251.
12. Evans W.E., McLeod H.L. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, No. 6. — P. 538–549.
13. Fruech FW. // <http://www.fda.gov/cder/genomics/presentations.htm> [электронный ресурс].
14. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 59, No. 4. — P. 303–312.
15. Gardiner S.J., Begg E.J. // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2005. — Vol. 15, No. 5. — P. 365–369.
16. Kalow W. // *Methods Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 311. — P. 3–16.
17. Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmoller J. // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2005. — Vol. 4, No. 8. — P. 639–647.
18. *Pharmacogenomics / ed. by Rothstein M.A.* — New Jersey: Willy-liss, 2003.
19. Silber B.M. // *Pharmacogenomics / ed. Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F.* — New York: Marcel Dekker, 2001.
20. Thorn C.F., Klein T.E., Altman R.B. // *Methods Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 311. — P. 179–192.
21. Wedlund P.J. // *Pharmacology.* — 2000. — Vol. 61. — P. 174–183.
22. Xie H.G., Prasad H.C., Kim R.B., Stein C.M. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2002. — Vol. 54. — P. 1257–1270.
23. You J.H., Chan F.W., Wong R.S., Cheng G. // *Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 92, No. 3. — P. 590–597.

Поступила в редакцию 29.05.06.

CLINICAL PHARMACOGENETICS OF THE BIOTRANSFORMATION SYSTEMS AND CARRIERS OF MEDICATIONS: THE FASHION OR THE APPLIED DIRECTION?

D.A. Sychev, I.V. Ignatyev, N.A. Gassanov, V.G. Kukes
Institute of clinical pharmacology Scientific Center of Roszdravnadzor, Moscow medical academy (Moscow)
 Summary — The article shows the problems of introduction of pharmacogenetic researches of systems of biotransformation and carriers of medications in clinical practice for an individualization of pharmacotherapy. On the basis of results of own researches the methodology of studying of clinical value of pharmacogenetic researches of system of biotransformation and carriers of medications is suggested, the basic requirements to pharmacogenetic researches for introduction in clinical practice are formulated.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 21–26.

УДК 616.36-02:615-099]-085.32:547.458]-092.9

М.Ю. Хотимченко, Л.Н. Соница

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Владивостокский государственный медицинский университет,
Институт биологии моря ДВО РАН (г. Владивосток)

Ключевые слова: некрахмальные полисахариды, альгиновая кислота, токсический гепатит.

Альгинаты являются природными полисахаридами, содержащимися в клеточной стенке морских бурых водорослей, и состоят из остатков гулуриновой и мануриновой кислот, соединенных между собой 1→4 связью. Соотношение и последовательность кислотных остатков варьирует в зависимости от источника альгината и способа его получения [14]. Альгинаты широко применяются в пищевой и косметической промышленности благодаря своим желеобразующим свойствам.

Альгиновая кислота и ее соли принадлежат к группе соединений, объединенных термином некрахмальные полисахариды. Эти вещества не подвергаются гидролитическому действию ферментов желудочно-кишечного тракта и не всасываются в кровь. Находясь в просвете желудка и тонкого кишечника, большинство некрахмальных полисахаридов проявляют выраженные связывающие свойства, образуя комплексные соединения со многими веществами, находящимися в пищеварительном тракте, в том числе с продуктами секреции желчи, и выводят их из организма. В толстом кишечнике альгинаты почти полностью подвергаются бактериальной ферментации с образованием короткоцепочечных жирных кислот: уксусной, масляной и пропионовой, которые могут участвовать в физиологических процессах [3, 9].

На протяжении последних лет появились экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии у альгинатов фармакологической активности. В эксперименте были показаны умеренные холестеринснижающие свойства этих соединений при их добавлении в стандартный рацион лабораторных животных [13]. Благодаря выраженным ионообменным свойствам альгинаты уменьшают абсорбцию тяжелых металлов и радионуклидов в кишечнике крыс [2]. Установлено также, что они замедляют рост некоторых перевиваемых опухолей путем стимуляции выработки фактора некроза опухоли [5], улучшают реологические показатели крови и обладают умеренной антимикробной активностью [1, 7].

В ходе клинических наблюдений было доказано, что дополнительное введение в рацион человека альгинатов в дозе до 200 мг/кг в день не ведет к возникновению токсических эффектов, не вызывает

аллергических реакций и может расцениваться как абсолютно безопасное даже при длительном использовании [4]. Применение альгинатов у человека достоверно уменьшает уровень глюкозы крови и нормализует выработку инсулина [11]. В некоторых странах альгинат был одобрен для использования в качестве дополнительного средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [10].

В ходе настоящей работы нами была дана оценка эффективности альгината кальция у лабораторных крыс с токсическим поражением печени, вызванным введением четыреххлористого углерода. В связи с тем, что ранее было доказано, что фармакологические эффекты альгинатов во многом определяются их химической структурой и физико-химическими свойствами [9], перед началом экспериментов была проведена оценка физико-химических свойств изучаемого образца.

Для приготовления альгината кальция использовали коммерческий альгинат натрия, произведенный компанией Celco (США). 200 г этого соединения суспензировали в 1000 мл 70% этанола. 8 г $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 100 мл 70% этанола и при интенсивном перемешивании вносили в суспензию альгината натрия. Полученный альгинат кальция отфильтровывали через стеклянный фильтр с размером ячеек 40 мкм, промывали в 500 мл 70% этанола и высушивали при 60°C в течение 4 часов.

Содержание уроновых кислот в коммерческом альгинате натрия и полученном альгинате кальция определяли колориметрическим методом, используя *m*-гидроксидифенил, и результат выражали в процентах от общей массы образца. Содержание кальция в исследуемом образце определяли атомно-абсорбционным методом по стандартной методике и выражали в мг/г. По соотношению массы кальция и уроновых кислот в образце альгината определяли количество уроновых кислот, находящихся в связанном с кальцием состоянии и выражали в процентах от общего количества уронидов. Характеристическую вязкость образца альгината натрия определяли при помощи реакции с 0,05М хлоридом натрия и 0,005М оксалатом натрия при 25°C и рН6 посредством вискозиметра Уббеллода. Среднюю молекулярную массу образцов рассчитывали эмпирически, исходя из характеристической вязкости, при помощи уравнения Марка-Хауинка [14].

Эксперименты проводили на 48 половозрелых белых беспородных крысах-самцах со средней массой тела 130–160 г. Животных содержали в стальных клетках по три-четыре крысы в каждой. Клетки находились в изолированном от внешней среды помещении, в котором поддерживалась постоянная температура (20–22°C) и относительная влажность 60–65%. В течение первой недели адаптации все крысы получали только стандартную виварную диету. Пищевой рацион был сбалансирован по количеству белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов.

Перед началом эксперимента все животные были разделены на пять групп. Первая группа (контроль) на протяжении всего эксперимента получала только виварную диету и ежедневно за один час до кормления внутривенно через зонд — 1 мл оливкового масла. Введение оливкового масла продолжали в течение 7 дней. Остальные группы животных («CCl₄», «CCl₄+Альгинат кальция 10», «CCl₄+Альгинат кальция 50», «CCl₄+Альгинат кальция 250») за один час до кормления через внутривенный зонд получали раствор четыреххлористого углерода в оливковом масле из расчета 300 мг на кг массы тела. Спустя 7 дней половина животных первой и второй («CCl₄») групп были декапитированы под легким эфирным наркозом. Отобраны образцы крови и ткани печени. В кровь был добавлен цитрат натрия для предотвращения коагуляции. Печень была вымыта и взвешена. После этого образцы замораживались при -30°C до проведения анализа.

В течение последующих четырех дней никаких дополнительных введений не выполняли, и крысы получали только стандартную диету. Затем первые две группы животных (контрольная и «CCl₄») дополнительно получали через внутривенный зонд 1 мл дистиллированной воды за 1 час до кормления ежедневно в течение 21 дня. На протяжении этого периода животные остальных групп («CCl₄+альгинат 10», «CCl₄+альгинат 50», «CCl₄+альгинат 250») дополнительно через внутривенный зонд получали суспензию, содержащую альгинат кальция из расчета 10, 50 и 250 мг на кг массы тела соответственно. По окончании эксперимента все крысы были декапитированы под легким эфирным наркозом. Образцы крови и ткани печени забирались, как описано выше.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также концентрации прямого и непрямого билирубина были определены при помощи коммерческих наборов реактивов (Lachema, Чехия). Активность ферментов выражали в (kat/л, отражающий количество фермента, катализирующего превращение 1 моль субстрата в секунду. Количество восстановленного глутатиона в ткани печени вычисляли стандартным методом, с использованием коммерческих наборов реактивов. Уровень гликогена в печени определяли при помощи антронового реактива, белка — при помощи бромфенолового реактива. Количество тиоловых групп в печени определяли спектрофотометрически после реакции с 5,5-дитио-бис(2-нитробензойной) кислотой при длине волны 412 нм по стандартной методике с использованием коммерческих наборов реактивов. Общую антиоксидантную активность крови определяли, используя суспензию липопротеидов куриных яиц. 1 мл исследуемой плазмы крови смешивали в пробирке с 1 мл суспензии липопротеидов и добавляли 7 мл фосфатного буфера. Перекисное окисление липидов запускали добавлением 1 мл 25мМ FeSO₄·H₂O. Пробирки инкубировали в течение

15 мин при 37°C. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по образованию реагентов тиобарбитуровой кислоты при помощи спектрофотометрического метода при длине волны 535 нм. Перед измерением все образцы смешивали 0,1 мл 0,1М раствора этанола, центрифугировали, а затем смешивали с TBARS-реагентом (9% тиобарбитуровая кислота, 0,6Н HCl, 0,0056% гидрокситолуен). Непосредственно перед измерением оптической плотности добавляли 2 мл хлороформа. Антиоксидантную активность рассчитывали по формуле:

$$AOA = \frac{\Delta D_c - \Delta D_{dens}}{\Delta D_c} \cdot 100\% \text{ при } \Delta D_c = D'_c - D^o_c, \Delta D_{dens} = D'^o_{dens} - D^o_{dens}$$

где AOA — антиоксидантная активность, D^o_c и D^o_{dens} — оптическая плотность чистой липопротеидной суспензии и суспензии с плазмой крови непосредственно перед инкубацией, D'_c и D'^o_{dens} — оптическая плотность чистой липопротеидной суспензии и суспензии с плазмой крови через 15 мин инкубации. Содержание диеновых конъюгатов определяли методом ультрафиолетовой спектроскопии. Для вычисления концентрации малонового диальдегида в плазме крови и ткани печени использовали реакцию с тиобарбитуровой кислотой.

Все результаты биохимических исследований представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего (M±SEM). Статистическая обработка данных была произведена методом ANOVA и последующего теста Tukey's. Различия данных расценивались как достоверные при p<0,05. Обработка была произведена при помощи программного обеспечения SPSS for Windows 11.0. Физико-химические свойства образца альгината кальция, использованного в эксперименте, представлены табл 1.

Как и ожидалось, семидневное введение четыреххлористого углерода привело к значительному изменению показателей состояния гепатоцитов. Уровень АЛТ и АСТ в плазме крови повышался соответственно в 7 и 8 раз. Также было обнаружено значительное увеличение концентрации в плазме крови как общего (в 3,3 раза), так и конъюгированного (в 4,7 раза) билирубина. В печени было зарегистрировано уменьшение концентрации гликогена в 2,5 раза

Таблица 1
Физико-химические параметры альгината кальция, использованного в эксперименте

Параметр	Значение
Содержание уроновых кислот	77,3%
Содержание кальция	7,25 мг/г
Количество уроновых кислот в виде кальциевой соли	82,5%
Характеристическая вязкость ¹	1270 мл/г
Молекулярная масса	403 · 10 ³ Да

¹ Характеристическая вязкость определена для образца альгината натрия.

Таблица 2

Влияние альгината кальция на показатели состояния ткани печени у крыс с экспериментальным поражением печени, вызванным введением четыреххлористого углерода.

Время	Группа животных	Плазма крови				Ткань печени
		АЛТ, $\mu\text{kat}/\text{л}$	АСТ, $\mu\text{kat}/\text{л}$	общий билирубин, $\text{мкмоль}/\text{л}$	прямой билирубин, $\text{мкмоль}/\text{л}$	гликоген, $\text{мкмоль}/\text{г}$
7 дней	Контроль (n=6)	0,69±0,06	0,38±0,03	11,82±0,96	5,21±0,43	237,0±24,6
	CCl ₄ (n=5)	4,86±0,36 ¹	3,06±0,24 ¹	39,21±4,18 ¹	24,32±2,04 ¹	93,1±8,3 ¹
32 дня	Контроль (n=5)	0,61±0,05	0,35±0,03	12,67±1,48	4,34±0,38	250,2±25,7
	CCl ₄ (n=8)	4,39±0,31 ¹	2,94±0,22 ¹	45,65±4,73 ¹	20,82±1,71 ¹	112,3±12,8 ¹
	CCl ₄ +альгинат 10 (n=8)	4,42±0,34	2,86±0,19	38,63±3,50	23,26±2,27	117,3±14,4
	CCl ₄ +альгинат 50 (n=8)	2,62±0,25 ²	1,42±0,13 ²	30,35±3,58 ²	14,70±1,79 ²	177,2±16,5 ²
	CCl ₄ +альгинат 250 (n=8)	1,63±0,19 ²	1,13±0,11 ²	16,30±1,57 ²	11,25±1,37 ²	192,7±20,1 ²

¹ Разница статистически значима по сравнению с контролем.

² Разница статистически значима по сравнению с группой «CCl₄».

(табл. 2). Введение четыреххлористого углерода также способствовало значительной интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Так, в плазме крови концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов увеличились в 2,9 и 2,2 раза соответственно. Интегральный показатель общей антиоксидантной активности плазмы крови уменьшился в 2,8 раза. В печени было зарегистрировано увеличение содержания малонового диальдегида в 3,2 раза, а также уменьшение содержания восстановленного глутатиона и тиоловых групп в 2,3 и 2,2 раза соответственно (табл. 3).

Последующее дополнительное введение альгината кальция животным с интоксикацией четыреххлористым углеродом привело к дозозависимому улучшению практически всех исследуемых параметров. Применение альгината в дозе 10 мг/кг не оказало достоверного воздействия как на состояние гепатоцитов, так и на активность перекисных процессов, за исключением незначительного, но достоверного уменьшения содержания малонового диальдегида (табл. 2, 3). Ежедневное введение 50 мг/кг альгината кальция на фоне тетрахлорметанового поражения печени привело к достоверному изменению показателей. Активность АЛТ и АСТ в плазме крови уменьшилась соответственно на 40,3 и 51,3%, концентрация общего и прямого билирубина также уменьшилась (на 33,5 и 29,4% соответственно). В печени было зарегистрировано увеличение содержания гликогена на 57,8% (табл. 2). Показатели эффективности антиоксидантной системы также изменились после применения альгината кальция в дозе 50 мг/кг. Содержание малонового диальдегида в плазме крови и в гепатоцитах уменьшилось соответственно на 38,5 и 45,2%. Количество диеновых конъюгатов в плазме крови было меньше, чем у нелеченых животных на 32%. В ткани печени было зарегистрировано достоверное увеличение содержания восстановленного глутатиона (на 66,7%). Общая активность антиоксидантной системы крови увеличилась на 55,4%.

После введения альгината кальция в дозе 50 мг/кг не было обнаружено достоверного изменения количества тиоловых групп (табл. 3). Введение животным с экспериментальным поражением печени альгината кальция в дозе 250 мг/кг привело к значительному улучшению всех оцениваемых показателей. Активность аминотрансфераз в плазме крови стала меньше, чем у нелеченых животных – на 62,9% для АЛТ и на 62,6% для АСТ. Концентрация общего билирубина уменьшилась на 64,3%, прямого билирубина – на 46%. В печени было зафиксировано увеличение содержания гликогена на 71,6% (табл. 2). Показатели интенсивности перекисного окисления липидов свидетельствовали о достоверном увеличении эффективности антиоксидантной системы. Концентрация малонового диальдегида в плазме крови уменьшилась в 2 раза, а ткани печени – в 2,2 раза. Количество диеновых конъюгатов у данной группы животных было в 2 раза меньше, чем у животных, не получавших полисахарид. Общая антиоксидантная активность крови в результате применения альгината кальция возросла на 73,1%. В печени было обнаружено достоверное увеличение содержания как восстановленного глутатиона, так и тиоловых групп (табл. 3).

В ходе проведенного эксперимента в качестве гепатотоксичного агента был использован четыреххлористый углерод. Вызываемое им повреждение гепатоцитов у крыс и мышей морфологически и биохимически сходно с таковым при многих патологических состояниях, включая вирусные и токсические гепатиты, а также аутоиммунные процессы [12]. По этой причине четыреххлористый углерод широко используется в экспериментах как удобная модель для оценки гепатопротекторной активности различных соединений, включая лекарственные средства и биологически активные добавки к пище. Данная модель позволяет произвести оценку токсического действия на уровне молекулярного и клеточного звеньев патогенеза, а также объяснить механизмы лечебного

Таблица 3

Влияние альгината кальция на показатели состояния анти- и прооксидантной систем у крыс с экспериментальным поражением печени, вызванным четыреххлористым углеродом

Время	Группа животных	Плазма крови			Ткань печени		
		МДА, нмоль/мл	диеновые конъюгаты, нмоль/мл	антиоксидантная активность, %	малоновый диальдегид, мкмоль/г белка	глутатион GSH, мг/г белка	тиоловые группы, мг/г белка
7 дней	Контроль (n=6)	3,95±0,37	4,17±0,35	60,62±5,83	2,14±0,20	13,26±1,12	46,22±4,85
	CCl ₄ (n=5)	11,49±1,10 ¹	9,20±0,86 ¹	21,46±2,04 ¹	6,84±0,69 ¹	5,72±0,48 ¹	21,35±1,87 ¹
32 дня	Контроль (n=5)	4,14±0,37	3,54±0,32	56,30±4,98	1,68±0,17	15,19±1,50	44,85±4,29
	CCl ₄ (n=8)	11,26±1,16 ¹	7,76±0,68 ¹	29,35±3,34 ¹	5,38±0,45 ¹	5,68±0,55 ¹	25,28±2,36 ¹
	CCl ₄ +альгинат 10 (n=8)	8,14±0,81 ²	7,82±0,81	36,29±3,28	5,18±0,49	5,24±0,51	24,59±2,72
	CCl ₄ +альгинат 50 (n=8)	6,92±0,68 ²	5,28±0,50 ²	45,61±4,70 ²	2,95±0,38	9,47±1,03 ²	28,22±2,71
	CCl ₄ +альгинат 250 (n=8)	5,63±0,58 ²	3,88±0,44 ²	50,82±5,78 ²	2,48±0,31	10,63±1,19 ²	36,80±3,88 ²

¹ Разница статистически значима по сравнению с контролем.

² Разница статистически значима по сравнению с группой «CCl₄».

и профилактического воздействия изучаемых соединений. Известно, что токсический эффект четыреххлористого углерода обусловлен образованием большого количества свободных радикалов, что способствует быстрому развитию воспалительных процессов, фиброза, центрлобулярных некрозов и в конечном итоге приводит к гибели гепатоцитов [8].

Результаты нашего исследования показали, что применение альгината кальция в течение 3 недель позволяет уменьшить степень поражения клеток печени и снизить интенсивность перекисного окисления липидов, вызванного четыреххлористым углеродом. Уменьшение активности аминотрансфераз в плазме крови, уменьшение концентрации общего и прямого билирубина после применения альгината указывали на достоверное снижение скорости патологических процессов в печени. Изменение показателей активности перекисного окисления липидов после применения альгината говорило об усилении действия антиоксидантной системы и снижении активности прооксидантных процессов. Интегральный показатель антиоксидантной активности крови после 3-недельного введения альгината кальция в дозе 250 мг/кг достоверно не отличался от показателей животных контрольной группы.

Точных данных о механизмах лечебных эффектов альгината в настоящее время нет. Учитывая выраженные ионообменные и сорбционные свойства альгинатов [3], можно предположить, что они связывают четыреххлористый углерод в просвете желудочно-кишечного тракта еще до контакта с гепатоцитами, тем самым уменьшая его гепатотоксическое действие. Для исключения этого механизма в нашем эксперименте между последним введением четыреххлористого углерода и началом лечения альгинатом кальция был сделан перерыв в четыре дня, что позволяет с уверенностью говорить об отсутствии прямого взаимодействия между двумя этими соединениями. Наличие у

альгинатов связывающей способности относительно большого количества веществ различной природы [3] позволяет сделать предположение о том, что механизм лечебного действия полисахаридов может объясняться связыванием и быстрым выведением из организма через кишечник различных токсических метаболитов, образующихся вследствие повреждения гепатоцитов. Тем самым уменьшается токсическая нагрузка на печень, что способствует облегчению и ускорению репаративных процессов в органе.

В условиях *in vitro* были получены результаты, свидетельствующие о наличии у альгинатов собственной антиоксидантной активности. Выраженные антиоксидантные свойства были определены у сульфатированных альгинатов с соотношением манурановых и гулурановых блоков 1:3 и неэтерифицированными карбоксильными группами урановых остатков. Предполагается, что альгинаты с указанной химической структурой связывают свободные радикалы и уменьшают их повреждающее действие на мембраны клеток [6]. Учитывая тот факт, что недеградированные молекулы альгината не переходят в системный кровоток, их взаимодействие со свободными радикалами возможно только в просвете желудочно-кишечного тракта. Тем не менее это является одним из наиболее вероятных механизмов лечебного действия альгинатов и, возможно, других полисахаридов.

В ходе нескольких исследований было показано, что альгинаты в толстом кишечнике ферментируются бактериальной микрофлорой с образованием молекул олигосахаридов и короткоцепочечных жирных кислот – уксусной, пропионовой и масляной. Продукты ферментации альгинатов абсорбируются в кровь [9]. Олигосахариды проявляют связывающую активность в кровеносном русле и способствуют ускорению выведения низкомолекулярных структур, в том числе и токсических, через почки. Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как

уксусная и масляная, обладают способностью уменьшать уровень аминотрансфераз в плазме крови при токсическом поражении печени, что также может в той или иной степени объяснять лечебный эффект альгинатов [15]. Однако эта гипотеза требует дальнейших исследований для ее подтверждения.

Несмотря на отсутствие точных сведений о механизмах лечебных эффектов альгинатов при токсическом повреждении печени, результаты данного исследования показывают высокую эффективность использования альгината кальция в качестве возможного средства для фармакологической коррекции нарушений функции печени. Безопасность некрахмальных полисахаридов, в том числе и альгинатов, делает эти соединения перспективными для создания новых лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, обладающих гепатопротекторной активностью.

Литература

1. Грудева-Попова Ж.Г., Цветкова Т.З. // *Терапевтический архив*. – 2001. – Т. 73, № 2. – С. 76–77.
2. Хотимченко Ю.С., Ковалев В.В., Савченко О.В., Зиганшина О.А. // *Биология моря*. – 2001. – Т. 27. – С. 53–64.
3. Хотимченко Ю.С., Ермак И.М., Бедняк А.Е. // *Вестник ДВО РАН*. – 2005. – № 1. – С. 72–82.
4. Anderson DM, Brydon WG, Eastwood MA, Sedgwick DM. // *Food Additives and Contamination*. – 1991. – Vol. 8. – P. 237–248.
5. Fujihara M., Nagumo T. // *Carbohydrate Research*. – 1992. – Vol. 224, No. 7. – P. 343–347.
6. Hu J.F., Gen M.Y., Zhang J.T., Jiang H.D. // *Journal of Asian Natural Product Research*. – 2001. – Vol. 3, No. 4. – P. 353–358.

7. Huang R.H., Du Y.M., Yang J.H. // *Carbohydrate Polymers*. – 2003. – Vol. 52. – P. 19–24.
8. Kim S., Chung H., Cho J. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1996. – Vol. 277. – P. 1058–1066.
9. Michel C., Lahaye M., Bonnet C. et al. // *British Journal of Nutrition*. – 1996. – Vol. 75. – P. 263–280.
10. Nagaoka M., Shibata H., Kimura-Takagi I. et al. // *BioFactors*. – 2000. – Vol. 12. – P. 267–274.
11. Ohta A., Taguchi A., Takizawa T. et al. // *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. – 1997. – Vol. 67. – P. 55–61.
12. Rechnagel R.O., Glende E.A.Jr. // *Critical Reviews in Toxicology*. – 1973. – Vol. 2. – P. 263–297.
13. Seal C.J., Mathers J.C. // *British Journal of Nutrition*. – 2001. – Vol. 85, No. 3. – P. 317–324.
14. Sidsrod O., Draget K.I. // *Carbohydrate Research*. – 1996. – Vol. 14. – P. 6–13.
15. Sugiyama K., Puming H., Shingo W., Shigeru S. // *Journal of Nutrition*. – 1999. – Vol. 129. – P. 1361–1367.

Поступила в редакцию 14.02.06.

EFFICIENCY OF CALCIUM ALGINATE AT TOXIC INJURY OF THE LIVER AT RATS

M.Yu. Hotimchenko, L.N. Sonina
Vladivostok State Medical University, Institute of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Science (Vladivostok)

Summary – The results of the calcium alginate effect at the experimental toxic injury caused by four-chloride carbon, at rats are shown. It is shown, that polysaccharide promotes reduction of the aminotransferase activity, decrease in bilirubin concentration and intensity of processes of the peroxide lipids oxidation that presented by reduction of level of products of the peroxide lipids oxidation in blood and liver of laboratory rats.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 27–31.

УДК 616.36-002-002-036.12-085.37:612.017

Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИИ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: вирусный гепатит С, цитокины, биоптаты, комбинированная терапия.

Прогрессивное увеличение числа лиц с хронической НСВ-инфекцией (*Hepatitis C Virus*) выдвигает на первый план задачи эффективного лечения и оценки влияния медикаментозных средств не только на клинико-морфологические, но и на иммунологические параметры. Изучение эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С и

внедрение перспективных методов лечения являются теми направлениями, которые интенсивно реализуются на протяжении последнего десятилетия.

Комбинация препаратов рекомбинантного α -интерферона (IFN- α) с рибавирином позволяет достигать устойчивого ответа в 36–65% клинических случаев, а комбинированная терапия пегинтерфероном и рибавирином увеличивает вероятность ответа до 84% [6, 13]. Механизм действия интерферонов при вирусном гепатите связан, прежде всего, с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами [5, 7, 12]. Благодаря такому системному воздействию достигается подавление репликации вируса (снижение адсорбции, ингибция депротенинизации, индукция клеточных нуклеаз и протеаз, стимуляция интерферогенеза) и элиминация вирусинфицированных клеток с одновременной стимуляцией гепатоцитов, амплификацией киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцией мембраностабилизирующих антител [9]. Сложным путем IFN- α взаимодействует с каскадом цитокинов: он стимулирует выработку Т-хелперами 1-го типа IFN- γ и интерлейкина-2 (IL-2),

подавляет выработку Т-хелперами 2-го типа IL-4 и IL-5 [9]. IFN- α обладает также противовоспалительными свойствами, реализуемыми через подавление выработки IL-1, IL-8, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и стимуляцию выработки IL-10 [11]. Однако показано, что характер и выраженность иммунокорригирующего эффекта IFN- α дозозависимы, и при высокодозной терапии он оказывает преимущественно супрессорное действие [15]. Рибавирин – аналог нуклеозидов, активно прекращает репликацию HCV и снижает вирусную нагрузку. Механизм потенцирования эффекта IFN- α с помощью рибавирина до конца не ясен. По всей видимости, это связано с ингибированием синтеза вирусной РНК и усилением Т-хелперного ответа 1-го типа, что чрезвычайно важно при лечении лиц, имеющих неблагоприятные прогностические факторы монотерапии IFN- α , а также у больных с рецидивом заболевания [4, 5]. Считают, что эффективность комбинации IFN- α с рибавирином, помимо этого, вероятно, обусловлена подавлением последней продукции IL-10, которая характерна для хронической HCV-инфекции [8]. Он действует, главным образом потенцируя различные противовирусные эффекты IFN- α . В связи с этим считается, что механизмы, лежащие в основе резистентности вируса к комбинации IFN- α с рибавирином, вероятно, не отличаются от тех, которые лежат в основе его резистентности к IFN- α [2].

Предикторами эффективности этиопатогенетической терапии хронических вирусных гепатитов являются вирусологические и клинико-лабораторные критерии, взаимосвязанные с морфофункциональным состоянием печени. В многочисленных исследованиях показано, что к благоприятным прогностическим признакам эффективного лечения относятся: отсутствие гистологических признаков цирроза печени, «не 1b» генотип вируса гепатита С, возраст больных моложе 40 лет, низкий уровень вирусной нагрузки, женский пол, отсутствие ожирения, синдрома перегрузки железом и коинфекции другими вирусами, а также непродолжительный срок заболевания [1, 3]. Все эти факторы имеют существенное значение, однако не вскрывают интимных механизмов взаимодействия вируса и клеток иммунной системы. Попытки определения иммунологических критериев эффективности терапии фрагментарны и до сих пор не увенчались успехом, однако многими исследователями признается важная роль иммунной системы в процессах как хронизации заболевания, так и элиминации вируса [2, 14]. В связи с этим расшифровка механизмов влияния цитокинов на характер течения воспалительного ответа может позволить разработать методы иммунотерапии, направленные на коррекцию (компенсацию) непосредственной причины дисрегуляции.

Несмотря на успехи комбинированной терапии IFN- α и рибавирином, остается достаточно многочисленная группа больных хроническим вирусным гепатитом С, не отвечающих на лечение или демон-

стрирующих рецидив заболевания в течение ближайшего времени после прекращения терапии. Кроме этого, интерферонотерапия по-прежнему сопряжена с развитием побочных эффектов, и они регистрируются у 72% пролеченных препаратами интерферонов больных [8].

Целью нашего исследования явился поиск интегральных критериев эффективности комбинированной терапии хронического вирусного гепатита С с учетом показателей цитокинового профиля.

Дизайн исследования – рандомизированное открытое исследование. Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и ориентировочным срокам инфицирования HCV, клинико-биохимическим данным. Группа больных в количестве 45 человек получала стандартную комбинированную терапию препаратами рекомбинантного IFN- α (реальдирон, интрон-А) подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в сочетании с рибавирином в дозе 800–1200 мг/сут перорально согласно рекомендациям Национального института здоровья [10]. Длительность интерферонотерапии у больных с генотипом вируса 1b (20 человек) составила 48 недель. Пациенты с другими генотипами вируса (25 человек) получали 24-недельную терапию. Развернутое лабораторное тестирование ведущих клинических, биохимических, вирусологических и иммунных параметров проводилось дважды: 1-е – до предполагаемой терапии в период клинико-лабораторного обострения и 2-е – через 3 месяца от начала терапии. Изучение концентрации цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов проводили до планируемой терапии. Выбор срока забора материала для контрольного исследования уровней исследуемых цитокинов в сыворотке крови не случаен. Он был обусловлен сроками контроля эффективности противовирусной терапии через 12 недель (оценка раннего противовирусного ответа), что определяло целесообразность дальнейшего лечения. Оценка показателей цитокинового статуса была проведена ретроспективно после повторного забора материала.

По результатам проведенного лечения пациенты были разделены на группы в зависимости от эффективности противовирусного ответа. 1-я группа состояла из 25 человек, у которых был получен ранний вирусологический ответ, т.е. через 12 недель на фоне лечения у всех определялась нормальная активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, отсутствовали признаки репликации HCV по результатам определения РНК посредством полимеразной цепной реакции. 2-я группа больных была представлена 20 пациентами, у которых в указанные сроки лечения определялись положительные результаты полимеразной цепной реакции на протяжении более 3 месяцев от начала терапии, т.е. их ранний вирусологический ответ на лечение нельзя было считать доказанным.

Нами обнаружено статистически достоверное различие содержания цитокинов в группах больных до лечения и в контроле (здоровые лица). При этом

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом С до и после 12-недельного курса противовирусной терапии

Цитокин	Концентрация, пг/мл				
	1-я группа		2-я группа		контроль (n=50)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
IL-1 α	4,1 \pm 0,7 ¹	0,8 \pm 0,05 ^{1,2}	5,2 \pm 1,1 ¹	3,8 \pm 0,5 ^{1,3}	0,53 \pm 0,04
IL-2	0,1 \pm 0,02 ¹	0,5 \pm 0,03 ²	0,2 \pm 0,04 ¹	0,2 \pm 0,03 ^{1,3}	0,80 \pm 0,34
IL-4	9,3 \pm 0,7 ¹	7,8 \pm 0,4 ¹	10,0 \pm 1,2 ¹	8,9 \pm 1,6 ^{1,3}	3,24 \pm 0,44
IL-10	98,7 \pm 11,7 ¹	46,8 \pm 12,9 ^{1,2}	87,5 \pm 16,7 ¹	59,8 \pm 10,8 ¹	13,90 \pm 0,70
IL-12p40	289,8 \pm 34,6 ¹	134,8 \pm 21,7 ^{1,2}	245,8 \pm 33,7 ¹	178 \pm 29,6 ^{1,2}	54,80 \pm 4,50
IL-12p70	45,8 \pm 14,6 ¹	11,9 \pm 3,1 ^{1,2}	41,8 \pm 4,0 ¹	31,2 \pm 6,8 ^{1,3}	6,30 \pm 1,20
IFN- γ	4,1 \pm 1,7 ¹	7,3 \pm 1,4 ¹	5,2 \pm 2,3 ¹	4,8 \pm 1,1 ¹	14,31 \pm 1,70
TNF- α	21,6 \pm 1,1 ¹	10,8 \pm 1,5 ^{1,2}	23,8 \pm 1,5 ¹	22,2 \pm 2,5 ^{1,3}	4,27 \pm 1,23

¹ Достоверность различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров.

² Достоверность различий показателей до и после лечения.

³ Достоверность различий по сравнению с аналогичными параметрами у больных другой группы.

наблюдались различия концентрации некоторых цитокинов в группах больных после 12 недель лечения с показателями как в группе контроля, так и с их уровнем до лечения. Отмечено, что содержание IL-1 α в сыворотке крови у лиц, не ответивших на терапию, не изменилось в динамике лечения в отличие от пациентов 1-й группы, где наблюдалось снижение содержания изучаемого цитокина почти в 5 раз. Уровень концентрации IL-2 также не претерпевал изменений в динамике до и после лечения у больных 2-й группы и статистически достоверно был отличен от аналогичного показателя у пациентов 1-й группы (ответивших на лечение). Кроме этого, после 12-недельного курса лечения у больных, не ответивших на лечение, отмечалось также отсутствие существенного изменения концентраций IL-12p70 и TNF- α . Тогда как у пациентов, ответивших на терапию, изучаемые показатели достоверно отличались от исходных до лечения (табл. 1).

При изучении локального спектра цитокинов, непосредственно в гепатобиоптатах, обнаружено достоверное отличие изучаемых показателей в обеих группах (табл. 2). Исходный уровень концентрации IL-1 α в группе пациентов, не ответивших на лечение, почти в два раза превышал значения исследуемых показателей в 1-й группе больных. Кроме того, зафиксировано высокое содержание IL-4, TNF- α , IL-12p70 в супернатантах гепатобиоптатов больных 2-й группы, по сравнению с показателями исследуемых цитокинов у пациентов противоположной группы (ответивших на лечение). При этом исследуемые параметры значительно превышали значения как в контроле, так и в группе сравнения (в 1-й). Содержание исходного уровня IL-2 в супернатантах гепатобиоптатов было минимальным у пациентов 2-й группы и достоверно отличалось от аналогичных показателей у больных сравнимой группы и здоровых. Подобная же динамика наблюдалась при анализе содержания IFN- γ в супернатантах гепатобиоптатов исследуемых групп.

Таблица 2

Уровни локальных цитокинов в супернатантах ткани печени у больных хроническим вирусным гепатитом С до лечения

Цитокин	Концентрация, пг/мл		
	контроль (n=10)	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=20)
IL-1 α	16,4 \pm 2,9	36,6 \pm 11,3 ²	76,8 \pm 15,8 ^{1,2}
IL-2	29,0 \pm 2,8	13,6 \pm 3,8 ²	5,2 \pm 1,3 ^{1,2}
IL-4	55,0 \pm 9,4	120,8 \pm 21,4 ²	454,9 \pm 39,5 ^{1,2}
IL-10	139,4 \pm 13,2	278,0 \pm 24,2 ²	232,0 \pm 65,1 ²
IL-12p40	6,8 \pm 0,9	37,9 \pm 9,2 ²	40,6 \pm 6,1 ²
IL-12p70	0,3 \pm 0,03	3,1 \pm 1,1 ²	19,9 \pm 5,1 ^{1,2}
IFN- γ	64,4 \pm 2,9	28,9 \pm 5,9 ²	6,8 \pm 1,3 ^{1,2}
TNF- α	4,9 \pm 1,4	16,4 \pm 4,1 ²	67,4 \pm 26,3 ^{1,2}

¹ Достоверность различий в сравниваемых группах.

² Достоверность различий с контролем.

Изменения в динамике содержания цитокинов на фоне проводимой комбинированной противовирусной терапии свидетельствуют о разнонаправленном характере их профиля у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от вирусологического ответа. Выявленная разнородность показателей цитокинов могла отражать различное функциональное состояние Т-лимфоцитов у больных со сниженной и сохранной пролиферативной активностью Т-клеток в ответ на комбинированную противовирусную терапию. В связи с чем пациентов мы условно обозначили как «реактивные» и «анергичные» соответственно. Критериями отнесения в группу «анергичных» служил уровень содержания локальных цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов до лечения и уровень представленных цитокинов в сыворотке крови через 12 недель после лечения. Установлено, что у «анергичных» больных концентрации IL-2 и IFN- γ значительно снижались, в то время как уровень TNF- α оставался

высоким, что является классическим признаком Т-клеточной анергии. Чтобы более точно оценить состояние цитокинового баланса в процессе лечения, были сравнены индексы соотношения некоторых сывороточных цитокинов в исследуемых группах с таковыми у здоровых доноров. При этом у пациентов из группы «реактивных» отмечалось достоверное снижение индексов IL-1 α /IL-10 (0,02 \pm 0,005 против 0,04 \pm 0,01), TNF- α /IL-10 (0,23 \pm 0,02 против 0,31 \pm 0,01), IL-12p70/IL-10 (0,25 \pm 0,08 против 0,45 \pm 0,09), IFN- γ /IL-4 (0,94 \pm 0,05 против 4,42 \pm 0,2), что позволяло предположить преимущественную активацию Т-хелперного иммунного ответа 2-го типа. Для сравнения, у «анергичных» пациентов соотношения IL-1 α /IL-10, TNF- α /IL-10, IL-12p70/IL-10 значимо не изменялись, однако индекс IFN- γ /IL-4 был также достоверно снижен (0,54 \pm 0,02 против 4,42 \pm 0,2), что не исключает изменения баланса Т-клеток 1-го и 2-го типов и у больных с анергией.

При изучении возможных взаимосвязей концентраций цитокинов в сыворотке крови с уровнем их локального содержания в супернатантах гепатобиоптатов была обнаружена прямая статистически значимая связь между содержаниями IL-1 α , IL-2, IL-12p70 и TNF- α в разных биологических средах (r – 0,61, 0,71, 0,78 и 0,82 соответственно). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о возможности использования показателей указанных цитокинов как на системном, так и локальном уровнях для прогностической оценки эффективности планируемого и проводимого противовирусного лечения.

Результаты исследований локальных уровней цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов до значений IL-1 α \geq 47,9, IL-2 \geq 6,5, IL-12p70 \geq 34,5 и TNF- α \geq 14,8 пг/мл перед планируемой противовирусной терапией могут служить прогностическими критериями ее эффективности. При невозможности выполнения пункционной биопсии результативно проводить мониторинг указанных цитокинов в сыворотке крови через 12 недель от начала лечения. При этом критериями эффективности лечения служат показатели сывороточных цитокинов в пределах значений для IL-1 α \geq 3,3, IL-2 \geq 0,24, IL-12p70 \geq 24,4 и TNF- α \geq 19,7 пг/мл.

Анализируя спектр медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до лечения обнаружено, что на локальном уровне непосредственно в супернатантах гепатобиоптатов имеются различия их содержания у пациентов с разным вирусологическим ответом через 12 недель комбинированной терапии. Это свидетельствует о том, что отражением развития иммунных реакций в организме служат события, происходящие в печени, являющейся органом-мишенью для реализации патогенной стратегии HCV. В настоящее время установлено, что поражение печени при хроническом вирусном гепатите С в большей степени связано с иммуопосредованными механизмами, чем с уровнем вирусной ре-

пликации [6, 15]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что положительный эффект стандартного противовирусного лечения у больных ХВГС ассоциировался с повышением уровня IL-2, снижением уровней TNF- α , IL-1 α , IL-12p40, IL-12p70 и IL-10. При этом он был зафиксирован у пациентов с отсутствием Т-клеточной анергии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом полученных результатов можно предположить, что эффективность противовирусной терапии прежде всего зависит от функционального состояния Т-клеток и Т-клеточной анергии. Установленная корреляция между содержанием таких цитокинов, как IL-1 α , IL-2, IL-12p70 и TNF- α , непосредственно в ткани печени до лечения и в сыворотке крови через 12 недель от начала комбинированной терапии может рассматриваться в качестве прогностических признаков (предикторов) вирусологического ответа на комбинированную противовирусную терапию. Выявленный дефект, представленный Т-клеточной анергией у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне проводимой комбинированной противовирусной терапии, служил показанием к назначению иммунокорректирующей терапии у данной категории больных.

Резюмируя вышеизложенные данные, можно заключить, что сведения, накопившиеся за последние несколько лет, о влиянии интерферонотерапии на продукцию цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С весьма многочисленны и неоднозначны [7, 11, 15]. Мы подтвердили факт снижения содержания в периферической крови IL-10, TNF- α и повышение уровня IL-2, а также впервые установили снижение IL-1 α , IL-12p40 и IL-12p70 у больных, ответивших на интерферонотерапию, что позволило использовать характер динамики концентрации сывороточных цитокинов в качестве неинвазивных предикторов и маркеров устойчивого вирусологического ответа в процессе лечения хронической HCV-инфекции. Нами установлено, что в ответ на комбинированную интерферонотерапию динамика изменений цитокинов зависела от функционального состояния Т-лимфоцитов у больных со сниженной и сохранной пролиферативной активностью Т-клеток. Локальный уровень цитокинов в супернатантах гепатобиоптатов в пределах IL-1 α \geq 47,9, IL-2 \geq 6,5, IL-12p70 \geq 34,5 и TNF- α \geq 14,8 пг/мл перед планируемой противовирусной терапией может служить прогностическим критерием ее эффективности. При невозможности выполнения пункционной биопсии результативно проводить мониторинг указанных цитокинов в сыворотке крови через 12 недель от начала лечения. При этом критериями эффективности лечения служат показатели сывороточных цитокинов в пределах значений для IL-1 α \geq 3,3, IL-2 \geq 0,24, IL-12p70 \geq 24,4 и для TNF- α \geq 19,7 пг/мл.

Литература

1. Никулкина Е.Н., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. // *Клинич. фармакология и терапия*. — 2004. — Т. 13, № 2. — С. 48–52.
2. Amaraa R., Mareckova H., Urbanek P. et al. // *J. Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 38, No. 3. — P. 254.
3. Berg T., Sarrazin C., Herrmann E. et al. // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 600–609.
4. Burroughs A.K. // *Liver transpl.* — 2000. — Vol. 6, No. 2. — P. 35–40.
5. Craxi A. // *Semin. Liver Dis.* — 2003. — Vol. 23, No. 1. — P. 35–46.
6. Hadziyannis S.J., Sette Jr H., Morgan T.R. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 346–355.
7. Gopal D.V., Rabcin J.M., Berk B.S. et al. // *Liver transpl.* — 2001. — No. 7. — P. 181–190.
8. McHutchison J., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1485–1492.
9. Meurs E. // *Virologie*. — 1997. — Vol. 1. — P. 481–498.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002 // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — P. 2–20.
11. Peters M. // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 23. — P. 909–916.
12. Pestka S. // *Immunological reviews*. — 2004. — Vol. 202. — P. 28–32.
13. Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al. // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 1303–1313.
14. Randall G., Rice C.M. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 14. — P. 743–747.
15. Wedemeyer H., Cornberg B., Manns M.P. // *Liver Immunology / ed. Gershwin*. — London : Academic Press, 2003. — Ch. 16. — P. 223–248.

Поступила в редакцию 15.02.06.

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF ANTIVIRUS THERAPY IN VIEW OF SOME PARAMETERS OF SYSTEM OF CYTOKINES AT CHRONIC HCV-INFECTION

L.F. Sklyar, E.V. Markelova
Vladivostok State Medical University

Summary—The group of patients in amount 45 person received the standard combined therapy by preparations of recombinant IFN- α in combination with ribavirin. The positive effect of standard antiviral treatment at patients with chronic HCV-infection associated with increase of level of IL-2, decrease of levels of TNF- α , IL-1, IL-12p40, IL-12p70 and IL-10 in peripheral serum. It has allowed to use them as noninvasive markers of the steady virologic answer during treatment of a chronic HCV-infection.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 31–35.

УДК 612.017:616.61-002.151-092

И.Г. Максёма, Т.В. Кушнарева, Р.А. Слонова,
В.А. Иванис

ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН
(г. Владивосток),
Владивостокский государственный медицинский
университет

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, патогенез, циркулирующие иммунные комплексы.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — природно-очаговое вирусное заболевание, широко распространенное на территории России, включая многие регионы европейской части и Дальнего Востока. В дальневосточных очагах ГЛПС регистрируется ежегодно, характеризуется значительной тяжестью и высокой летальностью. В последние годы при изучении этого заболевания были получены доказательства ключевой роли иммунопатологических реакций в его патогенезе [1, 5, 7]. В то же время остаются не до конца решенными вопросы о механизмах отдельных звеньев иммунопатогенеза. В частности, данные о циркулирующих иммунных комплексах, повышенное содержание которых отмечается у больных ГЛПС при различ-

ной тяжести инфекции, разноречивы и не содержат пока окончательного ответа о их роли в патогенезе заболевания [1, 7, 11]. Изучая значение отдельных гуморальных факторов, А.А. Суздальцев [11] и Т.П. Владимирова [1] установили особенности изменения содержания неспецифических циркулирующих иммунных комплексов в зависимости от формы и периода ГЛПС. Однако авторы не определяли размеры комплексов, уточнив патогенетическую роль и диагностическую значимость других показателей. В.Г. Морозов [7] впервые выявил закономерности изменений содержания циркулирующих иммунных комплексов при ГЛПС с учетом их размеров [7]. Однако следует принять во внимание, что значительное количество исследований было проведено в европейской территории России, где данное заболевание, по мнению многих авторов, протекает преимущественно в легкой и среднетяжелой формах [12]. Кроме этого при ГЛПС, несмотря на нормализацию лабораторных показателей и купирование клинических симптомов в периоде реконвалесценции, у ряда больных уровень циркулирующих иммунных комплексов остается повышенным [1, 11]. Предстояло выяснить, способствует ли это формированию хронической патологии почек у переболевших в результате длительной циркуляции ЦИК с остаточной инфекционностью, или специфические антитела комплексов связаны в данном случае с различными сывороточными протеинами.

Цель настоящей работы состояла в определении циркулирующих иммунных комплексов различных размеров в зависимости от формы и периода ГЛПС, а также оценки их специфичности с учетом новых

Таблица 1

Частота выявления циркулирующих иммунных комплексов у больных ГЛПС в зависимости от тяжести и периода болезни

Течение заболевания	Частота выявления циркулирующих иммунных комплексов в различные периоды ГЛПС, %				
	лихорадочный	олигурический	полиурический	реконвалесценции	всего
Тяжелое (n=167)	25,0±8,2	79,3±5,3	68,9±8,5	63,2±6,5	64,7±3,7
Средней тяжести (n=232)	56,7±8,1 ¹	75,2±4,5	74,5±5,8	64,7±6,6	69,8±3,0
Легкое (n=70)	50,0±11,7 ¹	56,5±10,3	64,2±12,8	73,3±11,4	60,0±5,8

¹ Разница статистически значима по отношению к тяжелой форме заболевания.

методических подходов. Было исследовано 469 образцов сыворотки крови, полученных в динамике от 247 больных ГЛПС в остром периоде заболевания и от 22 переболевших в возрасте от 16 до 71 года. Диагноз во всех случаях был установлен на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных и подтвержден серологически в реакции непрямой иммунофлюоресценции. В 12,8% случаев заболевание протекало в легкой, в 54,5% случаев – в среднетяжелой и в 32,7% случаев – в тяжелой форме. В течении болезни выделялись следующие периоды: лихорадочный (1–7 день), олигурический (8–14 день), полиурический (15–21 день) и реконвалесценции (с 22 дня от начала болезни) [5].

Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови определяли по методу, основанному на селективной преципитации комплексов антиген-антитело в 3,75% полиэтиленгликоле с последующим спектрофотометрическим определением плотности преципитата [3]. Результаты выражали в единицах оптической плотности (ЕОП). В контрольной группе (60 здоровых доноров) цифры теста с полиэтиленгликолем составили 132±52 ЕОП (колебания от 20 до 200). Показатели более 200 ЕОП указывали на наличие циркулирующих иммунных комплексов, а до 200 ЕОП – на их отсутствие. Способ определения размеров комплексов заключался в использовании растворов полиэтиленгликоля-6000 разной концентрации (3 и 4%) для преципитации белков различной молекулярной массы [10].

Определение специфической РНК проводили следующим образом: иммунные комплексы выделяли из сыворотки крови по методу П.В. Стручкова и др. [10], осаждая их полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000 в течение 12 часов, с последующей 3-кратной отмывкой. После удаления супернатанта в осадке выделяли суммарную РНК стандартным гуанидинизотиоцианат-фенольным методом, используя наборы реагентов «ВекторРНК-экстракция» производства ЗАО «Вектор-Бест» по инструкции производителя.

Синтез кДНК и амплификацию участка S-сегмента, группоспецифичного к хантавирусам Хантаан/Сеул/Амур, проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров и условий тест-системы «Вектор-Ханта-РНК-ампли-100». При статистической обработке использовали стан-

дартные методы расчета средних величин, а также их ошибок.

Результаты исследования показали, что циркулирующие иммунные комплексы образуются в сыворотке крови уже в первые дни появления клинических признаков вирусной инфекции. В целом частота их обнаружения не зависела от клинического варианта болезни, однако просматривалась зависимость уровня циркулирующих иммунных комплексов от тяжести инфекции в ранние сроки. Отмечено, что при тяжелом клиническом течении ГЛПС на фоне лихорадки, в период появления ведущих синдромов болезни, циркулирующие иммунные комплексы присутствовали только в 1/4 случаев. В олигурическом периоде число больных с наличием циркулирующих иммунных комплексов увеличилось до 79,3% и оставалось высоким до периода реконвалесценции. При среднетяжелой и легкой формах в лихорадочный период эти комплексы обнаруживались в 2 раза чаще. В остальные периоды отмечалась та же закономерность, что и при тяжелой форме ГЛПС. При летальных исходах (9 образцов сыворотки) циркулирующие иммунные комплексы не были обнаружены, а показатели оптической плотности оказались на очень низких значениях (в пределах 17–34 ЕОП в сроки от 2 до 13 дня болезни). Нормализация лабораторных показателей и купирование клинических симптомов в периоде ранней реконвалесценции не сопровождалась восстановлением содержания иммунных комплексов, уровень которых оставался повышенным в среднем у 65% больных (табл. 1).

Известно, что образование циркулирующих иммунных комплексов является естественной иммунологической реакцией любого организма в ответ на чужеродный агент, поэтому важно иметь данные об их свойствах [7, 10]. Литературные источники трактуют патогенетическую значимость размеров циркулирующих иммунных комплексов неоднозначно. По мнению ряда авторов [2, 7, 10], патогенные свойства наиболее выражены у комплексов малых размеров, которые в отличие от более крупных не способны зафиксировать комплемент, поэтому не могут быть элиминированы фагоцитами и длительное время циркулируют в организме, оседая в тканях и вызывая реакции повреждения. По мнению других исследователей, как фактор, способствующий отложению

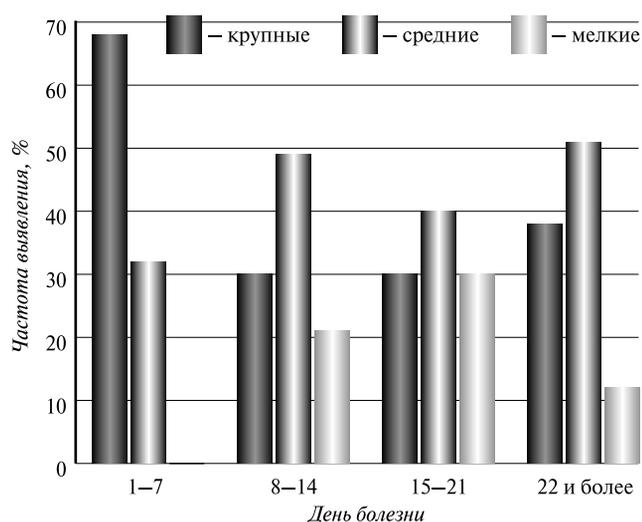


Рис. 1. Соотношение размеров циркулирующих иммунных комплексов в разные периоды ГЛПС.

циркулирующих иммунных комплексов в тканях при вирусных инфекциях, следует рассматривать их укрупнение в результате агрегации отдельных, содержащих антитела и антигены структур [8]. В.А. Иванис [5] и ряд других авторов также склонны считать циркулирующие иммунные комплексы крупных размеров маркерами возможных сосудистых повреждений – ишемии и некрозов тканей, ведущих к полиорганной недостаточности.

Определение степени дисперсности циркулирующих иммунных комплексов в наших исследованиях показало, что в ранние сроки болезни преобладали крупные (67,6%) и средние (32,3%) комплексы. Однако в течение инфекции происходило двукратное снижение числа лиц с иммунными комплексами крупных размеров и нарастание количества случаев со средними (до 50,8%) и мелкими циркулирующими иммунными комплексами (до 20%) к периоду ранней реконвалесценции (рис. 1). Поскольку размеры любого, даже самого мелкого вируса намного превосходят размеры молекулы иммуноглобулина [8], преобладание крупных циркулирующих иммунных комплексов в лихорадочный период объясняется их образованием в условиях избытка антигена. Но высокий уровень антителообразования, характерный для ГЛПС любой тяжести, приводит к быстрому (уже на 2-й неделе) появлению комплексов других размеров.

Таким образом, этот этап нашей работы показал, что на ранней стадии болезни циркулирующие иммунные комплексы могут быть важным патогенетическим фактором, снижающим частоту формирования тяжелых форм и возникновения urgentных состояний при ГЛПС. Отсутствие циркулирующих иммунных комплексов у большинства больных с тяжелой формой ГЛПС в период появления ведущих синдромов, определяющих тяжесть инфекции, и у умерших дает нам право предположить возможность прямого вирусного поражения чувствительных кле-

ток [13, 14], т.к. в эти сроки при регистрирующихся специфических антителах уже должно происходить массивное поступление иммунных комплексов в кровотоки из мест репродукции вируса.

Динамика титров антител в крови обследованных имела восходящий характер. По нашим данным, специфические антитела регистрировались с 4–6-го дня заболевания, достигая максимальных значений к 3-й неделе, и далее эти показатели выходили на плато. В этих же группах больных уровень циркулирующих иммунных комплексов соответствовал уровню антителообразования в каждом периоде болезни. Анализируя причины этого явления, логично было предположить участие специфических антител в образовании циркулирующих иммунных комплексов.

Поэтому следующим разделом данной работы явилось изучение динамики уровня специфического антигена хантавируса в составе иммунных комплексов и в крови. До настоящего времени специфический антиген в циркулирующих иммунных комплексах у больных ГЛПС был определен И.Н. Гавриловской [2] с помощью прямого иммуноферментного анализа в условиях избытка антигена. Нами в этом случае была использована более чувствительная полимеразно-цепная реакция, позволяющая исследовать широкий спектр иммунных комплексов, независимо от их физико-химических свойств.

Содержание хантавирусного антигена в крови 51 обследованного изменялось в течение заболевания и достоверно снижалось к периоду ранней реконвалесценции. Тяжелое и среднетяжелое течение инфекции характеризовалось одинаковой частотой обнаружения хантавирусной РНК в начальный период болезни (62,5%), уровень которой снижался к периоду ранней реконвалесценции до 13,3%. Параллельно с этим отмечалось существенное повышение частоты обнаружения специфического антигена в составе циркулирующих иммунных комплексов. РНК хантавируса в составе иммунных комплексов до 10 дня была обнаружена в 6 из 18 образцов сывороток, а в следующих образцах, взятых с 11 по 21 день, – в 16 из 28, т.е. чаще, чем в начальный период болезни. Это свидетельствовало, по всей видимости, о том, что за счет образования циркулирующих иммунных комплексов происходит элиминация специфических антигенов.

Нам представлялось важным выяснить прогностическое значение персистенции циркулирующих иммунных комплексов в отдаленном периоде, когда биохимические показатели крови не имели отклонений от нормы. Поздние реконвалесценты ГЛПС были обследованы в период от 1,5 месяца до 2 лет от начала заболевания. При исследовании сывороток крови лиц этой группы (22 человека) неспецифические циркулирующие иммунные комплексы были выявлены в 6 случаях, однако в составе комплексов ни у кого не была обнаружена геномная РНК хантавируса.

Известно, что избыточное количество циркулирующих иммунных комплексов способно, оседая в тканях, стать причиной ряда патологических процессов, реализуемых через активацию комплемента и цитокинов [5]. Также известно, что увеличение активности фактора некроза опухоли- α способствует экспрессии рецепторов адгезии и Fc- γ -рецепторов на эндотелиоцитах [4, 5], что должно приводить к осаждению циркулирующих иммунных комплексов на эндотелиоцитах, повреждению клеток и запуску коагуляционных реакций. Однако было показано, что фактор некроза опухоли- α дает дозозависимый эффект в отношении ряда биологических факторов, в частности влияя на процесс элиминации циркулирующих иммунных комплексов [13]. Так, его активность в пределах 240 ± 73 ЛЕ/мл способствует элиминации комплексов, тогда как низкая активность (3,5 ЛЕ/мл) не дает такого эффекта. По данным В.А. Иванис [5], в общей группе больных ГЛПС в Приморском крае уровень этого цитокина в ранние сроки болезни (1–2-я недели) в 5–10 раз превышал контрольный. Характерно, что в поздние сроки инфекции (3–4-я недели) сохранялись высокие уровни только фактора некроза опухоли- α при нормализации концентраций других провоспалительных цитокинов. Можно предположить, что гиперпродукция эндотелиоцитами указанного цитокина (особенно в поздние сроки) приводит не к повышению, а к значительному уменьшению экспрессии рецепторов адгезии и Fc- γ -рецепторов, что препятствует, в свою очередь, осаждению иммунных комплексов в интима сосудов и запуску коагуляционного каскада.

Быстрота элиминации циркулирующих иммунных комплексов зависит от многих причин, в том числе большую роль в их накоплении и персистенции в организме, создающих опасность возникновения иммунокомплексных поражений, играет функциональное состояние фагоцитирующей системы. Как показали Т.А. Малинина и др. [6], а также В.Г. Морозов [7], при ГЛПС функциональное состояние нейтрофилов не страдает и в большинстве случаев наблюдается даже усиление их фагоцитарной активности.

Нами получены данные о том, что индукция циркулирующих иммунных комплексов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом носит скорее защитный, чем повреждающий характер, и направлена в основном на элиминацию инфекционного агента. Это согласуется с данными Б.З. Сиротина [9], который представил доказательства, отрицающие роль иммунокомплексных механизмов в формировании органной патологии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Автор считал циркулирующие иммунные комплексы нейтрализующими, способствующими элиминации возбудителя. Формирование основных клинко-патогенетических синдромов связано с непосредственным действием вируса на клетки-мишени и иммунокомпетентные клетки, большой инфициру-

ющей дозой возбудителя, что подтверждалось выделением вирусной РНК в крови до 18 дня болезни и циркуляторными расстройствами, обусловленными дисбалансом цитокинового статуса.

Литература

1. Владимирова Т.П. // Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Хабаровск, 1997.
2. Гавриловская И.Н., Подгородниченко В.К., Апекина Н.С. и др. // Микробиол. журн. – 1987. – Т. 49, № 4. – С. 71–76.
3. Гриневиц Ю.А., Алферов А.Н. // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.
4. Дадаева А.А., Сизикова Л.П., Чепурнов А.А. // Вопр. вирусологии. – 2004. – № 2. – С. 11–18.
5. Иванис В.А. // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Владивосток, 2004.
6. Малинина Т.А., Рябов В.И., Малинин О.В. // Журн. микробиол. – 1994. – № 1. – С. 100–103.
7. Морозов В.Г. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1993.
8. Первилов Ю.В., Эльберт Л.Б. Иммуные комплексы при вирусных инфекциях. – М., 1984.
9. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. – Хабаровск, 1994.
10. Стручков П.В., Константинова Н.А., Лаврентьев В.В. и др. // Лаб. дело. – 1985. – № 7. – С. 410–412.
11. Суздальцев А.А. // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1992.
12. Ткаченко Е.А., Деконенко А.Е., Дзагурова Т.К. // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. – Владивосток, 2003. – С. 56–78.
13. Alves-Rosa M.F., Palermo M.S., Isturiz M.A. // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1998. – Vol. 89, No. 3. – P. 214–221.
14. Shen K., Li L., Zhou H. // Abstr. of 2nd Intern. Conf. «Hemorrhagic fever with renal syndrome». – Beijing, China, 1992. – P. 41.

Поступила в редакцию 19.06.06.

ESTIMATION OF VALUE OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IN THE PATHOGENESIS OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

I.G. Maksyoma, T.V. Kushnareva, R.A. Slonova, V.A. Ivanis
Scientific research institute of epidemiology and microbiology
Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science
(Vladivostok), Vladivostok State Medical University

Summary – The results of studying of dynamics of circulating immune complexes at patients with hemorrhagic fever with renal syndrome are shown. The activity of process of formation of complexes depends on a clinical variant of illness only in early terms and reaches the maximal values by the 3rd week of disease. It is found, that in the feverish period of illness the circulating immune complexes of big size prevail. The dynamics of circulation of an antigen of a virus in blood is investigated as well as in structure of immune complexes. It is shown, that along with decrease in the maintenance of hantavirus antigen in blood by the period of early recovery there is an essential increase of frequency of detection of specific antigen in structure of circulating immune complexes.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 35–38.

УДК 616-036.882-08(083.74)

И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит, А.А. Белкин

ПРИНЦИПЫ СОЗДАНИЯ СТАНДАРТНЫХ АЛГОРИТМОВ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ПРАКТИКЕ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Свердловская областная клиническая больница № 1, Клинический институт мозга Средне-Уральского научного центра РАМН (г. Екатеринбург), Уральская государственная медицинская академия (г. Екатеринбург), Урало-Сибирская ассоциация клинического питания (г. Екатеринбург)

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, стандартизация, критические состояния, нутритивная поддержка.

Формулярная система – это доктрина здравоохранения. Врач назначает только те лекарства и использует те стандарты лечения, которые являются оптимальными по эффективности, безопасности и приемлемыми по цене. Таким образом, врач в сегодняшних условиях не волен использовать все свои научные знания и вести больного так, как ему рекомендует тот или иной ученый, та или иная научная школа. Сегодня допустить этого мы не можем, хотя в отдельных случаях такой подход правомерен.

Проф. Ю.В. Белоусов, 1999.

В последние 7–10 лет в отечественном здравоохранении происходит формирование новой структуры отношений между врачом, пациентом и органами, регулирующими оказание медицинских услуг. Это в первую очередь проявляется в попытках создавать либо использовать имеющиеся в мировой практике различного рода стандартные формулярные системы как наиболее реальную гарантию внедрения передовых технологий в лечебный и диагностический процесс и обеспечения гарантий получения больными адекватного, рационального и качественного лечения эффективными и безопасными лечебными средствами. Сегодня в РФ не существует другой альтернативы достижения прогресса в оказании качественной лечебной помощи пациенту. Наиболее ярко данная тенденция начала проявляться в отраслях интенсивной медицины как наиболее экономически затратного и ответственного этапа проведения диагностических и лечебных процедур на госпитальном этапе [1, 7].

Кроме того, необходимо помнить, что использование в клинической практике стандартных протоколов способствует целому ряду «побочных» благоприятных эффектов, таких как: распространение объективной информации о свойствах и истинных эффектах применяемых препаратов, обучение правильности использования препаратов, профилактика возникновения серьезных ошибок в лечении пациента.

В международной практике сегодня применяется целый ряд важнейших стандартов, разработанных и внедренных в течение последних 10–15 лет. Наиболее яркими примерами реализации данных отношений в медицинской практике явилось создание и широкое использование таких стандартов, как GCP и GLP [8, 9]. GCP (Good Clinical Practice – стандарт требований к клинической практике) – универсальный стандарт проведения любых исследований на клиническом этапе. GLP (Good Laboratory Practice – стандарт требований к лабораторной практике) – универсальный стандарт по проведению лабораторных исследований.

Стандартный протокол представляет собой регламентирующий документ как по количеству используемых лечебных средств, включенных в него, так и по объему информации, касающейся особенностей применения тех или иных компонентов реализации лечебной методики. Стандартный формуляр не нужно расценивать как догму или жестко закрепленный перечень манипуляций и назначений при той или иной клинической ситуации. Стандарт – это лишь гарантированный объем помощи, базовый вариант, отталкиваясь от которого врач в действительности строит абсолютно индивидуальный для каждого пациента протокол лечебных и диагностических мероприятий [9].

Современная необходимость активного внедрения стандартных протоколов терапии в интенсивной медицине продиктована целью создать высокоэффективную систему отношений в сфере медицинских услуг, гарантирующую пациенту, находящемуся в критическом состоянии, оказание наиболее качественной медицинской помощи, а врачу – право отстаивать ту или иную позицию в диагностике и лечении, опираясь на документально закрепленные нормы принятия решений и действий [12].

При создании и внедрении стандартных протоколов нутритивной поддержки мы использовали следующие основные принципы создания медицинского стандарта диагностики и лечения [4–6, 11]:

1. В протокол включались только те средства, эффективность которых была доказана отечественными и зарубежными исследованиями 1–3 уровня доказательной силы;
2. Обязательным условием включения питательных сред в протокол была их доказанная безопасность, а также минимальное количество побочных реакций и осложнений от применения;
3. Оптимальный коэффициент «стоимость – эффективность»;
4. Доступность питательной среды на отечественном фармацевтическом рынке;
5. Отсутствие необходимости в привлечении новых затратных технологий и методик (специальных расходных материалов, дозирующих устройств, дополнительных растворителей, средств фармакологической поддерживающей терапии, дополнительных

лабораторных и инструментальных методов обследования);

6. Рационализация проводимой терапии, использование комбинированных препаратов, наибольшая тенденция к сокращению частоты возникновения случаев полипрагмазии.

Принципиальные положения адекватного проведения нутритивной поддержки в современной интенсивной медицине явились базой для создания исходного для всех больных с системным воспалительным ответом стандарта-протокола метаболической коррекции. К ним мы отнесли:

1. Раннее начало энтерального и парентерального вариантов введения нутриентов, т.е. в первые 24–48 часов после поступления в палату интенсивной терапии либо после окончания оперативного вмешательства, лежит в основе любого формуляра нутритивной поддержки в интенсивной медицине;
2. Раннему энтеральному питанию, осуществляемому через назогастральный или назоэнтеральный зонд, придается особое значение как методу выбора в связи с целым рядом важнейших преимуществ в критических состояниях [2, 3];
3. Введение энтеральных смесей только капельно медленно со скоростью 25–150 мл в час в течение 12–16 часов в сутки с помощью дозатора или же гравитационным способом. У пациентов с парезом желудка и кишечника оптимальным является доступ в тонкую кишку, осуществляемый либо эндоскопически, либо интраоперационно. Увеличение объема энтеральной смеси происходит постепенно со средним суточным приростом 20–25% от общей потребности;
4. Адекватность по белковой, энергетической, витаминной и микроэлементной нагрузке, соответствующая реальным потребностям больного в условиях синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма, развившегося на фоне критического состояния, является важнейшим принципом достижения оптимальной эффективности проводимой терапии [13];
5. Проведение парентерального питания в большинстве протоколов в течение первых 3–5 суток. Растворы для внутривенного питания вводятся максимально медленно либо в циклическом (8–12 часов в сутки), либо в продленном (12–18 часов) режиме [14, 15];
6. Использование специальных энтеральных смесей и растворов, позволяющих учитывать полиорганную дисфункцию или сопутствующую патологию (пребиотические, почечные, печеночные, диабетические формулы).

Стандартный протокол назначения препаратов для энтерального и парентерального питания в отделениях реанимации и интенсивной терапии базируется на пошаговом алгоритме действий лечащего врача.

Условные сокращения, применяемые в протоколе: ЭПС – энтеральная полисубстратная безлактозная смесь; тип «Стандарт» – «Нутрикомп Стандарт», «Нутризон Стандарт», «Берламин» и др.; тип «Фай-

бер» – «Нутрикомп Файбер»; тип «Диабет» – «Нутрикомп Диабет», «Глюцерна», «Диазон»; тип «Ренал» – «Нутрикомп Ренал»; ЖЭ – жировая эмульсия (липофундин МСТ/ЛСТ, интралипид, липовеноз); АК – раствор кристаллических аминокислот (аминоплазмаль Е-10–15%, аминостерил КЕ 10% и др.; при почечной недостаточности применяются аминостерил-нефро, нефрамин, при наличии печеночной недостаточности – аминоплазмаль-гепа 10%, аминостерил-гепа 8%); ГЛ – раствор глюкозы.

Алгоритм действий врача

Шаг 1. Показания к нутритивной поддержке

1. Продленная искусственная вентиляция легких (более 24 часов);
2. Энцефалопатия менее 13 баллов по шкале Глазго;
3. Нарушения глотания и жевания, не позволяющие адекватно питаться;
4. Послеоперационное или патологическое (в т.ч. химический ожог) повреждение пищевода, желудка, толстого и тонкого кишечника, поджелудочной железы, не позволяющее питаться обычной пищей;
5. Гипопротеинемия менее 55 г/л или гипоальбуминемия менее 30 г/л при наличии синдрома критических состояний;
6. Наличие ожоговой или инфицированной раны свыше 15% общей площади поверхности тела;
7. Бульбарный синдром (нарушения глотания, не позволяющие адекватно питаться);
8. Качественное изменение сознания (психомоторное возбуждение, негативизм, лобная психика, вегетативное состояние, менингеальный синдром);
9. Рвота и тошнота как проявление церебральной недостаточности (при внутричерепной гематоме, менингеальном синдроме).

Шаг 2. Определение метаболических потребностей

1 этап. Стартовая терапия:

- потребность в энергии – 35 ккал/кг или 2200–2500 ккал в сутки;
- потребность в белке – 1,5 г/кг/сутки или 80–100 г в сутки.

II этап. Расчет истинных потерь белка по экскреции азота с мочой:

- потребность в белке (г) = экскреция азота с мочой (г) + 4 г (на внепочечные потери) + 2–4 г (на анаболические процессы).

Шаг 3. Стандарт назначения сред для нутритивной поддержки (табл. 1)

Шаг 4. Мониторинг при нутритивной поддержке

Показатель	Кратность
Температура	ежедневно
Кровяное давление.....	ежедневно
Частота дыханий.....	ежедневно
Кровь:	
Глюкоза.....	ежедневно
Гемоглобин	ежедневно
Гематокрит.....	ежедневно
Лейкоциты.....	ежедневно

Таблица 1

Пример назначения сред для нутритивной поддержки

Название метода нутритивной поддержки	Суточное количество вводимых питательных сред
Энтеральное зондовое питание	«Нутрикомп стандарт»: 1 сутки – 500 мл (капельно), 2 сутки – 1000 мл, 3 сутки – 1500 мл, 4-е сутки – 2000 мл, 5-е сутки и далее – 2000 мл. Выбор типа энтеральной смеси: Показания к назначению энтеральной смеси типа «Файбер»: <ul style="list-style-type: none"> • массивная антибактериальная терапия; • прогнозируемый (в послеоперационном периоде) парез кишечника; • явления или риск дисбактериоза; • диарея или запор на фоне зондового питания; • подготовка к наложению толстокишечных анастомозов; • подготовка (реабилитация) к химио- и радиотерапии; • длительное (более 7 дней) энтеральное питание. Показания к назначению энтеральной смеси типа «Диабет»: <ul style="list-style-type: none"> • сахарный диабет; • непереносимость глюкозы; • стрессовая гипергликемия; • нейрохирургия, нейротравма; • ожоговая болезнь. Показания к назначению энтеральной смеси типа «Ренал»: <ul style="list-style-type: none"> • энтеральное питание пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью; • энтеральное питание пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью при проведении гемодиализа и перитонеального диализа.
Энтеральное пероральное питание	Диета № ... плюс нутрикомп (1,5 ккал/мл) 100–150 мл 3–4 раза в день (по показаниям применяются нутрикомп «Файбер», «Диабет» или «Ренал»)
Смешанное энтерально-парентеральное питание	Нутрикомп менее 1500 мл плюс аминоклазма Е 10% 500 мл, плюс липофундин 20% 250–500 мл, плюс глюкоза 20% 500 мл (при наличии печеночной дисфункции используется аминоклазма-гепа, при наличии почечной дисфункции – нефрамин)
Полное парентеральное питание	Аминоклазма Е 10% 1000 мл, глюкоза 20% 1000 мл, липофундин МСТ/ЛСТ 20% 500 мл (проводится только при невозможности проведения какого-либо варианта энтерального питания)

Тромбоциты ежедневно
 Протромбиновый индекс ежедневно
 К, Na, Cl, Ca, Mg ежедневно
 Креатинин ежедневно
 Мочевина ежедневно
 Альбумин ежедневно
 Трансаминазы ежедневно
 Билирубин ежедневно
 Осмолярность 3 раза в неделю

Шаг 5. Нутритивная поддержка не проводится в следующих случаях:

1. Нет показаний;
2. Рефрактерный шоковый синдром;
3. Непереносимость сред для проведения нутритивной поддержки;
4. Тяжелая некупируемая гипоксия;
5. Грубая некорригированная гиповолемия.

В 2002–2003 гг. данный протокол (табл. 2) прошел апробацию в крупных отделениях реанимации и интенсивной терапии Екатеринбурга. При этом проводилось сравнение эффективности избранного формуляра с традиционными подходами по питанию больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии – более позднее начало зондового или перорального энтерального питания с 3–4-х суток, спорадические, а не систематические инфузии аминокислотных препаратов, глюкозы, препаратов крови.

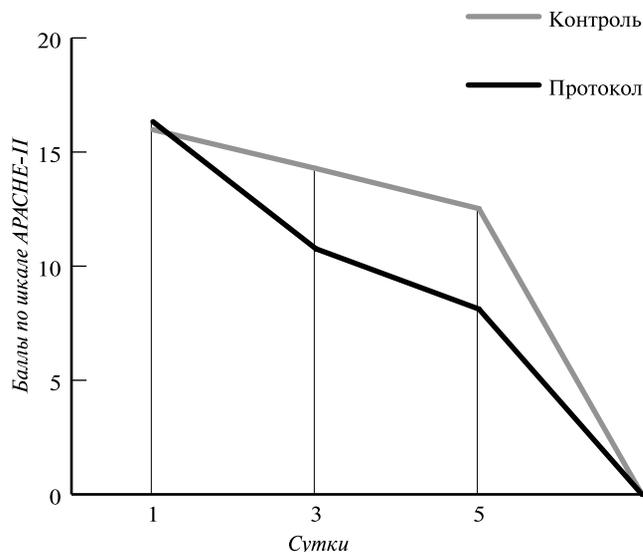


Рис. 1. Динамика оценок по шкале АРАСНЕ-II в контрольной и основной группах при интенсивной терапии.

Проведенный сравнительный анализ статистически достоверно показал более быстрое уменьшение тяжести состояния больных в основной группе по сравнению с контролем, что подтверждалось более низкими значениями балла по шкале АРАСНЕ-II на 3-и и 5-е сутки интенсивной терапии при одинаковых исходных значениях данного показателя (рис. 1).

Таблица 2

Стандартизированный протокол проведения нутритивной поддержки в поливалентном отделении реанимации и интенсивной терапии (хирургические больные – 80%, соматические больные – 20%)

Рекомендовано	Введено пациенту
1-е сутки. Энтерально: ЭПС 500 мл (капельно 25–50 мл/час). Парентерально: ЖЭ 20% 250 мл + АК 10% 500 мл + ГЛ 20% 500 мл ¹ .	Энергия – 1600 ккал Белок – 70 г
2-е сутки. Энтерально: ЭПС 1000 мл (капельно 50–75 мл/час). Парентерально: ЖЭ 10% 500 мл + АК 10% 500 мл + ГЛ 20% 500 мл ¹ .	Энергия – 2100 ккал Белок – 90 г
3-и сутки. Энтерально: ЭПС 1500 мл (капельно 75–100 мл/час). Парентерально: ЖЭ 10% 500 мл + АК 10% 500 мл.	Энергия – 2200 ккал Белок – 110 г
4-е сутки. Энтерально: ЭПС 2000 мл (капельно 100–125 мл/час).	Энергия – 2000 ккал Белок – 80 г
5-е сутки. Энтерально: ЭПС 2500 мл (капельно 125–150 мл/час).	Энергия – 2500 ккал Белок – 100 г

¹ Глюкоза 20% не включается в протокол у больных с синдромом церебральной недостаточности или стрессовой гипергликемией.

Таблица 3

Срок пребывания в палате интенсивной терапии, длительность органной дисфункции, шокового синдрома, искусственной вентиляции легких в основной и контрольной группах

Показатель	Протокол (n=51)	Контроль (n=50)
Индекс тяжести состояния по АРАСНЕ-II, баллы	16,27±0,69	16,23±0,81
Продолжительность ГВР, сутки	5,75±0,48 ¹	8,68±0,36
Длительность полиорганной дисфункции, сутки	8,50±0,50 ¹	10,70±0,90
Длительность шокового синдрома, сутки	2,82±0,30 ¹	5,50±0,36
Длительность искусственной вентиляции легких, сутки	7,84±0,60	7,88±0,37
Срок пребывания, сутки	9,68±0,66 ¹	13,63±0,48
Расход криоплазмы, литры	68	146
Расход эритроцитарной массы, литры	38	69

¹ Разница средних величин статистически значима.

На фоне улучшения состояния пациентов и снижения балла по шкале интегральной оценки тяжести в основной группе по сравнению с контролем значительно быстрее (уже на третьи сутки) проходила нормализация уровней сывороточного альбумина, одного из основных маркеров нутритивной недостаточности.

Нормализация уровней сывороточного альбумина в основной группе сопровождалась более быстрым по сравнению с контрольной группой снижением величины лейкоцитоза периферической крови, что сопровождалось сокращением длительности реакции системного воспалительного ответа на фоне ранней адекватной нутритивной поддержки. Полученный результат подчеркивает взаимосвязь между обменом протеинов и реакциями системного ответа организма на повреждающий фактор.

Более быстрое подавление генерализованной воспалительной реакции на фоне разработанной программы нутритивной поддержки подтверждалось также сокращением длительности ее проявлений и проявлений синдрома полиорганной дисфункции, несмотря на отсутствие достоверных различий между группами по срокам проведения искусственной вентиляции легких (табл. 3).

Следствием сокращения сроков шокового синдрома, а также в целом органной дисфункции у пациентов, получавших стандартный протокол нутритивной поддержки, следует, по нашему мнению, считать и достоверное снижение длительности пребывания больных основной группы в палате интенсивной терапии и реанимации. Обеспечение ранней адекватной белковой и энергетической нагрузки в основной группе больных позволило существенно (в 1,7–2 раза) сократить использование препаратов крови (свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы) без какого-либо ущерба для здоровья пациентов. Применение данного протокола ранней нутритивной поддержки явилось важным фактором, позволяющим внедрить в течение последних пяти лет современные, более узкие и корректные показания к использованию свежезамороженной плазмы, растворов человеческого альбумина и эритроцитарной массы в практике отделений реанимации и интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка, активное внедрение и использование национальных стандартных формуляров нутритивной поддержки в различных областях интенсивной

медицины является важнейшей задачей отечественной реаниматологии и интенсивной терапии, без решения которой дальнейший прогресс в этой области невозможен. Применение стандартных протоколов ранней адекватной нутритивной поддержки у больных в критических состояниях, осложнившихся развитием метаболической дисфункции, позволяет уменьшить койкодень в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре, снизить затраты на препараты крови, антибиотики, уменьшить частоту инфекционных осложнений. По-видимому, подобные эффекты являются прямым следствием сокращения длительности и выраженности явлений генерализованной воспалительной реакции и синдрома полиорганной дисфункции на фоне ранней патогенетически ориентированной нутритивной терапии.

Литература

1. Воробьев П.А. // *Клинич. геронтология*. – 1995. – № 2. – С. 25–28.
2. Дворецкий Л.Э., Ткаченко И.М. // *Тез. докл. науч. сессии ПГМА*. – Пермь, 1999. – С. 151.
3. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. и др. // *Анестезиол. и реаниматол.* – 1999. – № 6. – С. 28–33.
4. Бурштейн С. // *Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии*. – Архангельск, 1995. – С. 119–124.
5. Вретлинд А., Суджян А. *Клиническое питание*. – М.: Медицина, 1990.
6. Костюченко А.Л., Костин Э.Д., Курыгин А.А. *Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине*. – СПб., 1996.
7. Мьльникова И.С. // *Главный врач*. – 1996. – № 1. – С. 30–33.

8. Муратова Е. Ю. // *Проблемы оценки качества мед. помощи: сб. науч. тр.* – СПб., 1996. – С. 46–50.
9. Подлен С. А., Панова В. П., Якимов О. С. // *Главный врач*. – 1995. – № 3. – С. 42–46.
10. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. *Парентеральное и энтеральное питание в хирургии*. – М., 1996.
11. Салтанов А.И., Обухова О.А., Кадырова Э.Г. // *Вестник интенсивной терапии*. – 1996. – № 4. – С. 42–49.
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. – М.: Медиа Сфера, 1998.
13. Brandi L.S., Santini L., Bertoli R. // *J. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27, No. 12. – P. 2684–2689.
14. DeLegge M.H. // *J. Crit. Care Nutrition*. – 1995 – Vol. 3. – No. 1. – P. 45–50.
15. Quirk J. // *Br. J. Nurs.* – 2000. – Vol. 9, No. 9. – P. 537–541.

Поступила в реакцию 10.07.06.

PRINCIPLES OF CREATION OF STANDARD ALGORITHMS AND NUTRITIVE SUPPORT IN PRACTICE OF ICU

I.N. Leiderman, A.L. Levit, A.A. Belkin
Sverdlovsk Regional Hospital No. 1, Clinical Brain Institute of the Middle-Ural Scientific Centre of Russian Academy of Medical Science, Ural State Medical Academy, Ural-Siberian association of Clinical Nutrition (Yekaterinburg)

Summary – The key principles are shown; allowing developing and introducing in clinical practice the standard nutritive therapy in critical condition. In the article the estimation of various approaches to calculation of the requirements of the patient is suggested, efficiency of various methods of parenteral and enteral nutrition by positions of evidence-based medicine is analyzed, the algorithm of realization of a method of nutritive support is discussed at critical conditions.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 39–43.

УДК 616.982.23-091.8-085.37

Л.М. Сомова, Н.Н. Беседнова

ПАТОМОРФОЗ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТИНРОСТИМА

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток)

Ключевые слова: псевдотуберкулез, патоморфология, вторичный иммунодефицит, тинростим.

Псевдотуберкулез относится к генерализованным инфекциям, протекающим с гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителя и выраженным токсико-аллергическим синдромом [5]. Свообразие патологического процесса, характеризующегося образованием гранулем, имеющих склонность к гнойному расплавлению и некрозу [1, 2, 6], по определению В.Н. Галанкина и др. [4], является морфологическим

проявлением вторичного гранулоцитарно-макрофагального иммунодефицита, как правило развивающегося при данной инфекции, возбудитель которой отличается способностью к внутриклеточному паразитированию. С учетом дефектности иммунофагоцитарной системы при псевдотуберкулезе, обусловленной особенностями бактериально-клеточных взаимоотношений, нами было сделано заключение о необходимости коррекции иммунного статуса при этом заболевании с помощью адекватных иммуномодулирующих средств.

Поскольку тинростим (полипептид, полученный из оптических ганглиев кальмара) обладает выраженным стимулирующим действием на функцию фагоцитирующих клеток [3], целью работы явилось изучение влияния данного препарата на патоморфоз псевдотуберкулезной инфекции для обоснования его терапевтического эффекта. В экспериментах исследовано как непосредственное действие тинростима на проявления патологического процесса, так и сочетанное с этиотропным лечебным средством, в качестве которого был выбран гентамицин, широко

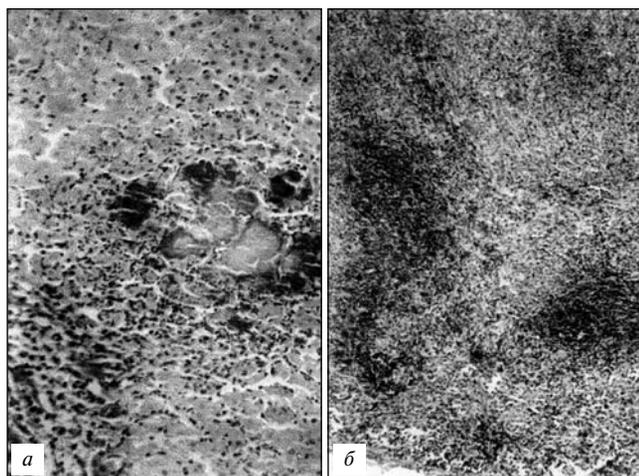


Рис. 1. Патогистологическая картина при псевдотуберкулезе у нелеченых животных (контроль).

а – некротический очаг в печени с колониями бактерий, $\times 200$; б – сливной воспалительный очаг в селезенке с массивным распадом клеток и дилемфатизацией пульпы, $\times 100$. Здесь и далее – окраска гематоксилином и эозином.

применяемый в клинике при лечении псевдотуберкулеза. Для патоморфологического исследования образцы внутренних органов животных фиксировали 10% забуференным формалином, заливали в парафин по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. В опытах было использовано 30 морских свинок массой 300–350 г и 120 беспородных белых мышей массой 16–18 г.

В первой серии экспериментов были изучены патоморфологические изменения при псевдотуберкулезе у морских свинок, леченных тинростимом. Исследования проведены на трех группах животных, зараженных внутрибрюшинно вирулентным штаммом *Yersinia pseudotuberculosis* 2781 1-го серовара, выделенным от больного псевдотуберкулезом. Заражающая доза, равная LD_{100} , составила 500 млн микробных клеток. 1-я группа – контрольные животные, не получавшие тинростим; 2-я группа – животные, получавшие тинростим подкожно через сутки после заражения в дозе 0,05 мг/кг 1 раз в день; 3-я группа – животные, получавшие тинростим перорально в той же дозе ежедневно. Длительность наблюдения составила от 7 до 13 суток после заражения до развития клиники заболевания (диарея, гипертермия, выпадение шерсти, возбужденность, учащение дыхания, судороги) или гибели.

В контрольной группе на 8–12 сутки после заражения погибло 7 из 10 нелеченых животных. При вскрытии обнаружены типичные для данной инфекции изменения, наиболее выраженные в органах брюшной полости (печень, селезенка и брыжеечные лимфатические узлы), что было связано как с особенностями органопатологии псевдотуберкулеза, так и с внутрибрюшинным способом инфицирования [5].

Патогистологические изменения в легких проявлялись наличием очаговой или сливной бронхопневмонии серозно-геморрагического характера. Определялись резкое полнокровие сосудов, стазы, эритродиapedез,

геморрагический отек легочной ткани. Наблюдалась диффузная полиморфно-клеточная инфильтрация паренхимы с наличием на этом фоне рыхлых скоплений клеток в виде узелков. В бронхах и бронхиолах имелись участки деструкции и десквамации эпителия. Бронхоассоциированная лимфоидная ткань не визуализировалась. На 10–12-е сутки выявлялись характерные гранулемы, в центре которых часто был виден клеточный детрит и/или колонии бактерий.

Изменения в сердце соответствовали картине паренхиматозно-интерстициального эндомиокардита, отчетливо выраженного на 10–12-е сутки после заражения. Определялось мукоидное и фибриноидное набухание и разволокнение эндокарда. В миокарде имелось полнокровие сосудов, дистрофия кардиомиоцитов, мелкоочаговый кардиомиоцитоз, диapedезные кровоизлияния. Воспалительные изменения локализовались преимущественно субэндокардиально в виде рыхлой диффузной и узелковой инфильтрации за счет поли- и мононуклеарных клеток с нерезко выраженным кариорексисом.

В печени у всех животных обнаружена картина паренхиматозно-интерстициального гепатита, наиболее резкая на 9–12-е сутки инфекции. Воспалительные изменения распространялись по ходу портальных трактов, где были видны некротические очажки и гранулемы с центральным кариорексисом, как правило, не отграниченные соединительнотканной капсулой. В большинстве из них выявлялись колонии бактерий (рис. 1, а). Массивные некротические очаги, обсемененные бактериями, располагались в участках утолщения глиссоновой капсулы и подлежащей паренхиме, что, по всей вероятности, связано с диссеминацией бактерий *per continuitatem* из брюшной полости.

Аналогичные гемоциркуляторные и гранулематозно-некротические изменения обнаружены в селезенке у всех зараженных животных. Часто в некротических очагах и гранулемах были видны колонии бактерий. Определялась резкая дилемфатизация пульпы селезенки, лимфатические фолликулы не визуализировались, что указывало на иммунодефицитное состояние (рис. 1, б). Это подтверждали и патогистологические изменения в брыжеечных лимфатических узлах, в которых обнаружена гипоплазия клеток коркового слоя разной степени тяжести, вплоть до сетчатого метаморфоза фолликулов у половины животных. Паракортикальная зона четко не определялась, в мозговом слое плазмочитарная реакция практически отсутствовала. Выявлялось полнокровие и утолщение окружающей соединительной ткани с явлениями периаденита.

Таким образом, патогистологические изменения в органах-мишенях у животных контрольной группы, зараженных 100% летальной дозой *Y. pseudotuberculosis*, свидетельствовали о развитии типичной картины псевдотуберкулезной инфекции в стадии септикопиемии с проявлениями синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

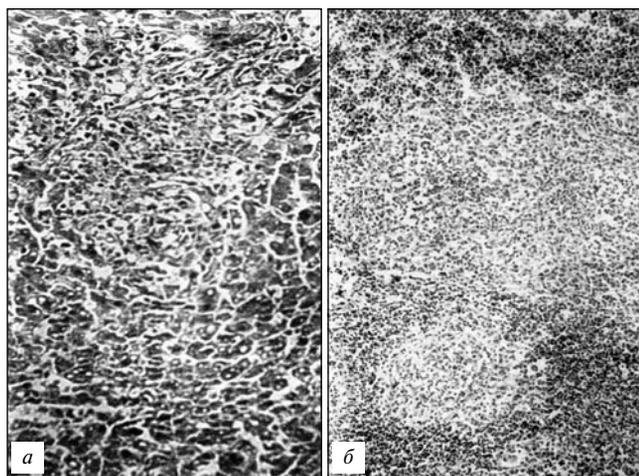


Рис. 2. Патогистологические изменения у животных, зараженных *Y. pseudotuberculosis*, при подкожном введении тинростима.

а — печень, резорбция клеточного детрита в некротическом очажке, $\times 200$; *б* — гнездовая лимфоидная пролиферация на фоне остаточных некротических изменений в селезенке (явление «раствивания очагов»), $\times 100$.

Во 2-й группе животных, получавших тинростим подкожно, на 7–10-е сутки после заражения погибло 7 из 10 инфицированных особей. При микроскопическом исследовании в сердце дистрофически-деструктивные изменения не обнаружены. В легких определялась умеренная сосудистая реакция, в очагах гранулематозного воспаления некротический компонент был слабо выражен и редко встречались колонии бактерий.

В печени гемоциркуляторные изменения были незначительными, прослеживались репаративно-регенераторные процессы. Это выразалось в том, что в некротических очагах уменьшалось количество клеточного детрита и обсемененность бактериями — явление «раствивания очагов» (рис. 2, а). У части животных некротические очаги не имели сливного характера, как в контрольной группе, наблюдалось восстановление структуры печеночных трабекул. В то же время сохранялись дистрофические изменения паренхимы в виде очагового липоматоза гепатоцитов.

Патологические изменения в селезенке и брыжечных лимфатических узлах претерпевали аналогичную трансформацию с резорбцией клеточного детрита и очищением от бактерий. В строме селезенки отмечалось разрастание соединительно-тканых элементов, ангиоматоз. В красной пульпе обнаружен гемосидероз, макрофагальная реакция с фагоцитозом зерен гемосидерина и эритрофагоцитозом. Однако оставались резко выраженные явления делимфатизации селезенки: лимфатические фолликулы отсутствовали и на их месте были видны гранулемы с центральным кариорексисом, либо встречались мелкие гнездовые скопления лимфоцитов (рис. 2, б). В лимфоузлах наблюдались делимфатизация, сетчатый метаморфоз фолликулов и участки фибриноидного некроза.

Таким образом, подкожное введение тинростима при экспериментальном псевдотуберкулезе снизи-

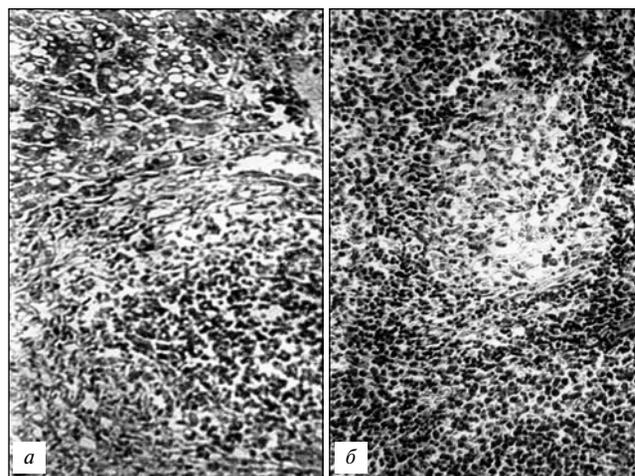


Рис. 3. Патогистологические изменения у животных, зараженных *Y. pseudotuberculosis*, при пероральном введении тинростима.

а — псевдотуберкулезная гранулема в печени без некроза центральной зоны и с формированием соединительно-тканной капсулы, $\times 200$; *б* — селезенка, остаточные явления в некротическом очажке с полной резорбцией клеточного детрита, выраженная лимфоидная пролиферация в окружающей пульпе, $\times 200$.

ло летальность животных и привело к патоморфозу инфекции в сторону уменьшения бактериальной обсемененности органов и стимуляции репаративно-регенераторных изменений при незначительном воздействии на проявления иммунодефицита.

В 3-й группе морских свинок, которым тинростим вводился перорально, на 9-е, 11-е и 13-е сутки после заражения погибло 3 из 10 животных. У всех свинок обнаружены патогистологические изменения, свойственные септикопиемии. Однако степень инфильтративно-пролиферативных и репаративных изменений в органах-мишенях была более выраженной, чем у животных 2-й группы. Колонии бактерий в тканях обнаруживались редко. В легких, печени и селезенке преобладала очаговая лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация с образованием гранул в основном без клеточного детрита в их центре (рис. 3, а). В селезенке имела место умеренно выраженная иммуноморфологическая реакция с наличием лимфоидных фолликулов без светлых центров, нерезкой лимфоидной инфильтрации в периартериолярных зонах фолликулов (Т-зон), заполнения красной пульпы лимфоцитами и макрофагами с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов (рис. 3, б). В брыжечных лимфоузлах отмечены умеренная гиперплазия лимфоидной ткани с формированием фолликулов в корковом слое, синусовый гистиоцитоз. У двух животных, не имевших симптомов заболевания, на 13-е сутки инфекции обнаружена наиболее отчетливая стимуляция иммуноморфологических реакций организма: в лимфоузлах при отсутствии очагов некроза определена фолликулярная гиперплазия и лимфоидная пролиферация в паракортикальной зоне.

Полученные результаты указывают на то, что при псевдотуберкулезе применение тинростима в качестве монотерапии вызывает более выраженный

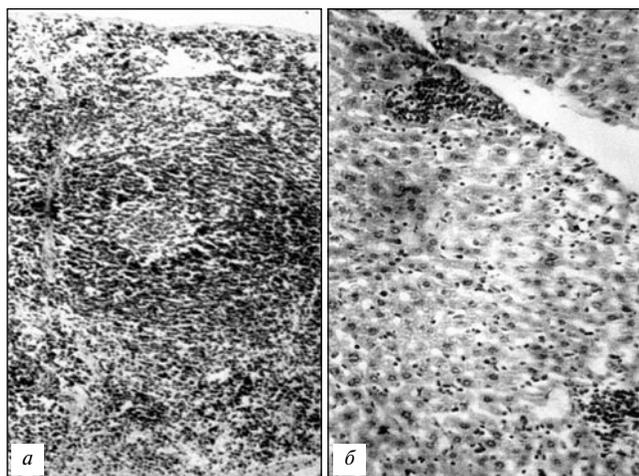


Рис. 4. Патогистологические изменения у зараженных *Y. pseudotuberculosis* животных, леченных тинростимом в комплексе с гентамицином.

а – лимфоидная гиперплазия в селезенке с образованием фолликулов, в одном из них виден светлый (герминативный) центр, $\times 200$; *б* – картина продуктивного воспаления в печени с диффузной пролиферацией купферовских клеток и наличием узелков из мононуклеарных клеток, $\times 200$.

эффект при пероральном введении, по сравнению с парентеральным. Как показали параллельные иммунологические исследования Т.В. Пушкаревой [7], снижение летальности у экспериментально зараженных животных непосредственно связано с повышением функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов под действием тинростима. Препарат в значительной степени стимулирует белоксинтетические и биоэнергетические процессы в этих клетках, что приводит к активации их метаболической, поглотительной и переваривающей функций по отношению к возбудителю.

Во второй серии экспериментов был изучен патоморфоз псевдотуберкулезной инфекции у белых мышей при применении тинростима в сочетании с этиотропным лечением гентамицином. Животных заражали внутрибрюшинно *Y. pseudotuberculosis* в дозе 125 тыс. микробных клеток, равной LD_{50} . Гентамицин вводили начиная через сутки после заражения, ежедневно в дозе 80 мг/кг два раза в день. Тинростим применяли из расчета 0,05 мг/кг в день спустя 3, 5 и 7 суток после заражения. Всего исследовано 8 групп животных (по 15 в каждой).

У животных 1-й (контрольной) группы (без применения тинростима и гентамицина) патоморфологическая картина печени и селезенки (наиболее резко поражаемые органы-мишени) была типичной для септической формы псевдотуберкулеза. Во 2-й (контрольной) группе животных, леченных только гентамицином, колонии бактерий не выявлялись спустя 7 суток после заражения. Выраженность некротических изменений была меньшей, чем в 1-й группе, на 10 сутки инфекции они исчезали.

У мышей, получавших дополнительно к гентамицину тинростим, обнаружены количественные и в определенной степени качественные отличия па-

тологического процесса в органах, которые зависели от способа и длительности введения препарата. У животных этих групп ни в одном случае колонии бактерий в тканях не визуализировались.

При пероральном применении положительный эффект тинростима был более выраженным при его введении начиная с 3–5-х суток после заражения (3-я и 4-я группы животных). Спустя 7–10 суток после инфицирования в органах обнаруживались преимущественно инфильтративно-пролиферативные изменения с образованием гранул (рис. 4, а), а в селезенке определялась отчетливая фолликулярная гиперплазия, плазмочитарная реакция и синусовый гистиоцитоз. В 5-й группе животных, получавших тинростим с 7-х суток после заражения, эффект препарата был меньшим по сравнению с мышами 3-й и 4-й групп. Тем не менее отмечался явный регресс некротического компонента воспаления, чем в 1-й группе, с выраженной пролиферацией клеток Купфера и периваскулярной мононуклеарной инфильтрацией в портальных трактах печени (рис. 4, б), лимфоидной гиперплазией и гигантоклеточной реакцией в селезенке.

У животных 6, 7 и 8-й групп, леченных гентамицином, подкожное введение тинростима оказало менее значительное влияние на тяжесть гранулематозно-некротических изменений в органах, по сравнению с 3, 4 и 5-й группами, особенно при введении препарата спустя 7 суток после заражения (8-я группа). Однако при более раннем введении тинростима – через 3 и 5 суток (6-я и 7-я группы) – некротические изменения в органах были менее обширными, а иммуноморфологическая реакция более активной, чем в контроле (2-я группа).

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что при экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции сочетанное введение тинростима с гентамицином приводило к исчезновению проявлений септикопиемии со значительным уменьшением распространенности патологического процесса и тяжести некротических изменений в органах. Это связано с бактерицидным действием антибиотика на возбудитель, факторы патогенности которого (в частности, термостабильный токсин) вызывают прямое повреждение паренхимы органов [8]. Эффект тинростима проявлялся, с одной стороны, стимуляцией инфильтративно-пролиферативных изменений в виде образования лимфоидно-макрофагальных инфильтратов и гранул, фибробластической реакции с инкапсуляцией некротических очажков, гигантоклеточной реакции в селезенке. С другой стороны, введение тинростима в комплексе с гентамицином вызывало более отчетливую гиперплазию лимфоидной ткани с преобладанием реакции в Т-зависимых зонах (клеточный иммунитет), что нивелировало состояние вторичного иммунодефицита.

Следует отметить, что регресс деструктивных и гемоциркуляторных изменений в органах происходит

эффективнее при более раннем применении тинростима (3–5-е сутки инфекции). При парентеральном (подкожном) введении препарата более интенсивно выражены явления гранулематозного воспаления с преобладанием реакций гиперчувствительности замедленного типа. В целом патоморфоз экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции при применении тинростима в комплексе с гентамицином характеризует картину, свойственную для данной инфекции при благоприятном (доброкачественном) течении у человека и животных.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А. // *Архив патологии.* — 1980. — № 5. — С. 4–13.
2. Аничков Н.М. *Морфогенез экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции : дис. ... канд. мед. наук.* — Л., 1972.
3. Беседнова Н.Н., Гажа А.К., Эпштейн Л.М. и др. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1996. — Т. 41, № 1. — С. 7–12.
4. Галанкин В.Н., Токмаков А.М., Харченко Н.М. // *8-й Всесоюзный съезд патологоанатомов : тезисы докладов.* — М., 1989. — С. 166–168.
5. Исачкова (Сомова) Л.М., Жаворонков А.А., Антоненко Ф.Ф. *Патология псевдотуберкулеза.* — Владивосток : Дальнаука, 1994.
6. Мазинг Ю.А. *Гистологическая и гистохимическая характеристика экспериментальной и спонтанной*

псевдотуберкулезной инфекции : дис. канд. ... биол. наук. — Л., 1982.

7. Пушкарева Т.В. *Экспериментальное обоснование клинического применения тинростима при псевдотуберкулезе : автореф. дис. канд. ... мед. наук.* — Владивосток, 2004.
8. Разник С.Д. *Характеристика биологического действия термостабильного токсина Yersinia pseudotuberculosis : автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Владивосток, 1999.

Поступила в редакцию 16.06.06.

PATHOMORPHOSIS OF THE PSEUDO-TUBERCULOSIS INFECTION IN CASE OF TINROSTIM USE

L.M. Somova, N.N. Besednova

Scientific Research Institute of epidemiology and microbiology Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok)

Summary — In the work the data about pathomorphosis of the experimental pseudo-tuberculosis infection under the effect of tinrostim (immune active peptide, activating the system of mononuclear phagocytes) are shown. On the guinea pigs model it is shown, that tinrostim as monotherapy caused reduction of bacterial count, decrease in intensity of circulation changes in inner organs, stimulated macrophages and reparative reaction with cellular detrit resorbition in the centers of an inflammation. Nonpureblood mice were introduced tinrostim in a combination to gentamycin and it considerably reduced expressiveness of the necrotic component of pathological process and septicopyemia, and also the phenomena of secondary immunodeficiency, promoted the development of immune morphologic reactions in inner organs.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 43–47.

УДК 618.3-06.33-008.3-092:612.017

Э.А. Щербавская

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЕСТОЗА

ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН (г. Владивосток)
Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток)

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, гестоз.

На сегодняшний день существует большое количество теорий патогенеза гестоза, одной из актуальнейших среди которых является теория иммунной дизадаптации [7, 9]. Полагают, что при гестозе, который рассматривается как системная воспалительная реакция, запускается весь каскад провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 8 [6]. Многие авторы отмечали, что высокая концентрация последних является неблагоприятным фактором, отражающим активность и тяжесть патологического процесса [11, 13, 15]. Однако важен не сам факт повышения или снижения уровней цитокинов, а соотношение их оппозиционных пулов [5, 8]. При всем многообразии кли-

нического течения гестоза его продолжительность и тяжесть следует связывать с дисбалансом между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов, с экспрессией мембранных форм цитокиновых рецепторов и уровнем растворимых форм в сыворотке крови и тканевых жидкостях [12, 14].

Все большее число исследователей рассматривают гестоз как модель полиорганной недостаточности, в основе которой лежит генерализованная дисфункция эндотелиоцитов, тромбоцитов и трофобласта. Изучение механизмов формирования синдрома полиорганной недостаточности привело к признанию концепции системной воспалительной реакции, характеризующейся активацией фагоцитов — макрофагов/моноцитов, гранулоцитов, а также эндотелиоцитов, мастоцитов и тромбоцитов. В результате усиливается продукция свободных радикалов, цитокинов, протеиназ, дериватов арахидоновой кислоты, что приводит к генерализации патологического процесса. Среди веществ, способных реализовать синдром генерализованной эндотелиальной дисфункции, в последнее время все больший интерес привлекают цитокины, например такие, как ИЛ-1 β и ФНО- α [3].

Усугубление изменений цитокинового профиля связано с тяжестью гестоза, длительностью его течения, выраженностью метаболических нарушений,

гипоксии. Тканевая гипоксия может иметь самостоятельное значение в патогенезе биохимических и иммунологических сдвигов. Так, в условиях гипоксии возникает активация ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6. Замечено, что при среднетяжелом и тяжелом гестозе со стойкой гипоксией наблюдается инвертированное действие цитокинов [11]. Таким образом, из приведенных данных вытекает необходимость дальнейшего исследования роли системы цитокинов в патогенезе гестоза, которая во многом остается неясной.

Цель исследования состояла в анализе продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у беременных с гестозом различной степени тяжести.

Изучение цитокинового профиля в сыворотке крови было проведено у 130 пациенток с гестозом в возрасте от 20 до 34 лет (в среднем $25,8 \pm 0,4$ года) со сроком беременности от 27 до 40 недель (в среднем $33,4 \pm 0,3$ недели). В зависимости от степени тяжести гестоза выделены следующие группы: 40 человек с легким гестозом, 59 — с гестозом средней степени тяжести и 31 — с тяжелым гестозом. Контрольная группа состояла из 60 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью и была аналогичной по возрасту, паритету и срокам гестации.

Уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих тест-систем ProCep, разработанных в Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) и производимых ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Для определения концентрации ИЛ-10 использовали набор реагентов фирмы Immunotech Coulter Company (Франция). Измерения проводили методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных антител согласно рекомендациям производителей. Индикаторным компонентом реакции служил конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином. В качестве стандарта для сравнения в каждой реакции использовались рекомбинантные цитокины, входящие в состав тест-наборов. По данным титрования стандартных образцов строили калибровочные графики для каждого из изучаемых веществ, по которым определяли их уровень в исследуемой биологической среде в диапазоне детектируемых концентраций от 10 до 2000 пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с вычислением средней арифметической, ее ошибки и критерия Стьюдента.

При гестозе в сыворотке крови увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β ($250,1 \pm 48,4$ пг/мл), ИЛ-6 ($137,1 \pm 34,2$ пг/мл), ИЛ-8 ($276,1 \pm 54,6$ пг/мл) и ФНО- α ($264,2 \pm 42,7$ пг/мл) по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Наиболее выраженные сдвиги отмечены для ИЛ-6 (в 3,2 раза) и ФНО- α (в 3,1 раза).

Среди провоспалительных цитокинов классическими являются ИЛ-1 β и ИЛ-6 [2]. Уровень ИЛ-1 β с

высокой степенью достоверности различался во всех четырех группах. Наибольшая концентрация этого цитокина отмечена при тяжелом гестозе, наименьшая — у беременных с легким течением гестоза (табл. 1). ИЛ-1 включает различные механизмы, в частности, ИЛ-1 β в синергизме с ФНО- α стимулирует продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8 [5].

При исследовании ИЛ-6 в сыворотке крови мы наблюдали увеличение уровня этого цитокина при легкой форме гестоза по сравнению со здоровыми беременными и у женщин со среднетяжелым гестозом по сравнению с показателями в группе беременных с легким гестозом. Интересно отметить, что при тяжелом течении гестоза в целом по группе продукция ИЛ-6 снижалась по сравнению со среднетяжелым гестозом, причем у 5 человек (16,1%) его уровень достоверно не изменялся, у 23 (74,2%) — выявлено уменьшение концентрации, а у 3 (9,7%) — повышение.

Характер секреции ИЛ-8 в зависимости от степени тяжести гестоза был сходен с характером продукции ИЛ-1 β : минимальное количество отмечено при легком гестозе, максимальное — при тяжелом гестозе (табл. 1). Известно, что ИЛ-8 продуцируется фагоцитами и клетками мезенхимы в ответ на увеличение продукции ИЛ-1 β или ФНО- α . Возможно ИЛ-8, вызывая хемотаксис и активацию нейтрофилов, способствует дальнейшей продукции провоспалительных цитокинов [8]. Значительное изменение в крови содержания ИЛ-8 выявляется при генерализованных патологических процессах, в частности и при гестозе [13].

Заметно повышалась в крови и концентрация фактора некроза опухоли- α , которая достигала пиковых значений при тяжелом течении гестоза. Наименьший уровень этого цитокина зарегистрирован у больных легкой формой гестоза (табл. 1). Известно, что фактор некроза опухоли- α индуцирует синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6, запуская каскад провоспалительных цитокинов.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов о росте содержания некоторых провоспалительных цитокинов, связанном с прогрессированием гестоза [1, 4]. Изучение цитокинового профиля показало, что у беременных с гестозом повышалась не только концентрация провоспалительных цитокинов, но достоверно изменяется и системный уровень их оппозиционных пулов, что приводило к существенному дефекту цитокиновой сети. Так, в целом по группе беременных с гестозом отмечалось заметное снижение уровня противовоспалительных цитокинов по сравнению со здоровыми беременными. Это относилось как к ИЛ-4, так и к ИЛ-10. Уровень системно продуцируемого ИЛ-4 уменьшался с увеличением тяжести гестоза. Количество ИЛ-10 в сыворотке крови у беременных с гестозом также было различным во всех трех группах с высокой степенью достоверности. Наименьшее содержание этого

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови у беременных женщин в зависимости от степени тяжести гестоза

Цитокин	Концентрация в сыворотке крови, пг/мл			
	легкий гестоз	среднетяжелый гестоз	тяжелый гестоз	контроль
ИЛ-1 β	159,2 \pm 25,3 ^{1,4}	234,3 \pm 26,2 ^{2,4}	397,5 \pm 44,7 ^{3,4}	94,7 \pm 20,4
ИЛ-6	83,4 \pm 15,2 ^{1,4}	186,2 \pm 30,4 ^{2,4}	112,9 \pm 21,4 ⁴	42,5 \pm 13,6
ИЛ-8	214,8 \pm 32,1 ^{1,4}	329,8 \pm 38,4 ^{2,4}	502,6 \pm 73,1 ^{3,4}	103,2 \pm 26,5
ФНО- α	160,7 \pm 28,6 ^{1,4}	248,5 \pm 32,7 ^{2,4}	427,6 \pm 51,2 ^{3,4}	86,4 \pm 19,1
ИЛ-4	101,8 \pm 16,2 ^{1,4}	61,2 \pm 12,4 ^{2,4}	26,5 \pm 8,3 ^{3,4}	154,3 \pm 20,4
ИЛ-10	139,6 \pm 16,4 ^{1,4}	98,3 \pm 13,1 ^{2,4}	62,8 \pm 10,2 ^{3,4}	196,5 \pm 23,4

¹ Различия статистически значимы между легким гестозом и гестозом средней степени тяжести.² Различия статистически значимы между гестозом средней степени тяжести и тяжелым.³ Различия статистически значимы между легким и тяжелым течением гестоза.⁴ Различия статистически значимы по сравнению с контролем.

цитокина зарегистрировано у женщин с тяжелыми формами гестоза (табл. 1).

Усиление тяжести патологического процесса сопровождалось значительным увеличением концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . У 19 беременных (61,3%) с тяжелым гестозом можно предположить развитие так называемого «феномена лейкоцитарной депрессии». В пользу подобного утверждения косвенно свидетельствовал тот факт, что в крови одновременно до максимальных значений повышались уровни ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α и снижались уровни ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10. ИЛ-1 β является основным внутриклеточным индуктором синтеза мРНК для ИЛ-8. Вероятно, именно это звено (ИЛ-1 β –ИЛ-8) при воспалительных и деструктивных процессах становится ведущим в активации фагоцитарных функций лейкоцитов, а при их надпороговых значениях – в развитии лейкоцитарной депрессии, при которой одновременно угнетены кислородзависимые и кислороднезависимые реакции нейтрофилов [1]. Указанный феномен можно считать критерием тяжести патологического процесса.

Приведенные результаты подтверждают основные положения адаптационно-регуляторной теории, в соответствии с которой на первых этапах влияния неблагоприятного фактора наступает фаза устойчивой гиперфункции (компенсации), а затем, по мере истощения адаптационных механизмов, – декомпенсации. С этой точки зрения можно объяснить полученные данные. Учитывая важность адаптационных реакций в развитии любого патологического процесса, в частности гестоза, проведено последующее сопоставление изменений цитокинового профиля с тяжестью клинического течения гестоза. Выделены несколько фаз в изменении продукции цитокинов под влиянием гестоза, соответствующие фазам компенсации данного патологического состояния, которые, в свою очередь, отражают степень реализации и резервы задействованных защитных механизмов.

Первая фаза изменений наблюдается при легком течении гестоза. В этот период возрастает продук-

ция всех провоспалительных и регистрируется синхронное снижение содержания противовоспалительных цитокинов. Это компенсированная фаза – фаза устойчивой гиперфункции.

Вторая фаза имеет место при среднетяжелом гестозе. Продукция ИЛ-1 β , ФНО- α продолжает увеличиваться, ограничивающая роль ИЛ-4 и ИЛ-10 ослабевает, уступая место ИЛ-6, количество которого в эту фазу в ответ на усиление выработки ИЛ-1 β и ФНО- α резко возрастает. ИЛ-6 – цитокин, замыкающий воспалительную реакцию и являющийся антагонистом ИЛ-1 β и ФНО- α . Эта особенность ИЛ-6 определяет его двойственность в развитии воспалительных реакций: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он одновременно ингибирует продукцию ИЛ-1 β и ФНО- α , оказывая тем самым противовоспалительное действие. Возможно, что биологический эффект этого, казалось бы, парадоксального явления состоит в ограничении избыточной продукции провоспалительных цитокинов в тканях на завершающих этапах воспаления [10]. Это субкомпенсированная фаза – фаза начавшегося истощения компенсаторных механизмов, но с сохранением иерархической регуляции.

Во время третьей фазы, как это было продемонстрировано у больных тяжелыми формами гестоза, содержание ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α резко увеличивается под воздействием уменьшенного синтеза ИЛ-6. Темпы повышения концентрации ИЛ-8 были несколько ниже, чем ИЛ-1 β и ФНО- α . Динамика противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) характеризовалась заметным снижением их уровня. Это декомпенсированная фаза – фаза срыва компенсаторно-приспособительных реакций.

Описанные изменения цитокинового статуса подтверждают реализацию первичного ответа иммунокомпетентных клеток на воздействие патологического фактора при участии ИЛ-1 β и ФНО- α [4], а также наличие ограничивающего воздействия таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-6, на продукцию своих предшественников [14] и уменьшение содержания

этих цитокинов при адаптационных процессах в ходе прогрессирования гестоза. Процесс изменения синтеза цитокинов при гестозе является одним из звеньев адаптационной реакции организма беременной женщины. Повышение концентрации одних цитокинов и снижение синтеза других направлено на перестройку межклеточных взаимоотношений, которая должна обеспечить функционирование всех органов и систем в неблагоприятных условиях [2].

Одним из наименее изученных в патогенезе гестоза является вопрос об участии клеток моноцитарно-макрофагальной природы в иммунопатогенезе данной патологии. Заслуживает также внимания выявленный факт активации макрофагального звена иммунной системы, о чем свидетельствовал высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α), маркерных для моноцитов [9], у беременных с гестозом средней и тяжелой степени. Следует отметить, что при гестозе наиболее выраженным оказалось усиление спонтанной продукции ФНО- α .

Полученные данные позволяют констатировать состояние повышенной активации мононуклеарных фагоцитов у беременных с гестозом, которая прогрессирует с увеличением его тяжести, а также нарушение ИЛ-6-зависимого механизма контроля синтеза ИЛ-1 β и ФНО- α . При тяжелом гестозе лимфоциты периферической крови или не реагируют повышением продукции ИЛ-6, или снижают ее. Подобная парадоксальная реакция у беременных с тяжелым гестозом в отношении ИЛ-6 может быть объяснена достижением максимальной активности клеток, его вырабатывающих, при которой их дальнейшая активация невозможна, т.е. имеет место истощение компенсаторных возможностей этих клеток. Резко выраженная декомпенсация резервного потенциала лимфоцитов периферической крови беременных с гестозом, продуцирующих ИЛ-6, указывает на нарушение защитных механизмов, регулирующих синтез цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, и приводит к гиперпродукции последних. Это свидетельствует о максимальном напряжении основных регуляторных систем организма.

Из представленных данных следует, что развитие гестоза сопровождается существенными изменениями в иммунной системе. В норме цитокины, образующиеся при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, т.е. имеет место локальный характер их действия [5]. При гестозе определение в периферической крови высоких уровней цитокинов свидетельствует о нарушении принципа локальности их функционирования и генерализованной активации клеток иммунной системы.

Таким образом, осложнение беременности гестозом приводит к значительным нарушениям в системе иммунитета, пропорциональным степени его тяжести. Выявленный комплекс изменений цитокино-

вого профиля при гестозе, связанный с дисбалансом продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, может рассматриваться как компенсаторно-приспособительная реакция организма беременной женщины.

Литература

1. Витковский Ю.А., Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. // *Акушерство и гинекология*. — 1998. — № 3. — С. 13–15.
2. Кашкин К.П. // *Клинич. лаб. диагностика*. — 1998. — № 11. — С. 21–32.
3. Киншт Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М., Верещагин И.П. // *Вестн. интенсивной терапии*. — 1999. — № 2. — С. 23–28.
4. Криворучко А.Ю., Аксененко В.А., Квочко А.Н., Павлов Р.В. // *Журн. акушерства и женских болезней*. — 2000. — № 4. — С. 82–85.
5. Лященко А.А., Уваров В.Ю. // *Доказательная медицина и молекулярная терапия в клинике внутренних болезней : сборник научных трудов, посвященный 240-летию ММА им И.М. Сеченова*. — М., 1999. — С. 150–168.
6. Медвинский И.Д., Серов В.Н., Ткаченко С.Б. и др. // *Журн. акушерства и женских болезней*. — 2002. — № 1. — С. 33–39.
7. Рожковская Н.Н. // *Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов*. — 1998. — № 4. — С. 30–33.
8. Фрейдлин И.С. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 1999. — № 3. — С. 13–19.
9. Черных Е.П., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др. // *Акушерство и гинекология*. — 1996. — № 2. — С. 21–23.
10. Ярилин А.А. // *Иммунология*. — 1997. — № 5. — С. 7–14.
11. Benyo D.F., Miles T.M., Conrad K.P. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 82, No. 5. — P. 1582–1588.
12. Conrad K.P., Benyo D.F. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1999. — Vol. 37, No. 3. — P. 240–249.
13. Dekker G.A., Sibai B.M. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 179. — P. 1379–1385.
14. Goodwin V.J., Sato T.A., Mitchell M.D., Keelan J.A. // *J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 40, No. 5. — P. 319–325.
15. Redman C.W. // *Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2004. — Vol. 6. — P. 601–615.

Поступила в редакцию 22.05.06.

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN THE PROGRESS OF GESTOSIS

E.A. Shcherbavskaya

Far-Eastern Branch of the Scientific Center of medical ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the RAMS, Regional Clinical Center of Mother and Child Protection (Vladivostok)
Summary — IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α were measured in 130 pregnant women with different severity of gestosis. It was established, that the production of proinflammatory cytokines is increased and the rate of antiinflammatory cytokines is decreased in the patients with gestosis in comparison with women with physiological pregnancy. The severity of disorders of the cytokine status are in proportion with the severity of gestosis.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 47–50.

УДК 611-018.4+616-008.9-036.22-053.2(571.63)

*Т.Г. Васильева, О.Г. Максимова, Д.В. Рыжиков,
В.М. Панчоян*

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

Владивостокский государственный медицинский университет,
ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО
РАМН (г. Владивосток),
Краевой клинический центр охраны материнства и
детства (г. Владивосток)

*Ключевые слова: дети, минеральная плотность
костной ткани, остеопения.*

Многочисленными исследованиями доказано, что истоки остеопороза взрослых лежат в детском и подростковом возрасте, когда идет интенсивный процесс накопления минералов в костной ткани и формирование пика ее массы [13]. Как правило, диагностика данного заболевания в России в 98% случаев осуществляется после возникновения эпизода атравматического перелома и более чем в 75% случаев – при повторных переломах [2, 3]. Позднее выявление остеопороза обусловлено многими причинами. Одна из них – недостаточная информированность населения и практических врачей об этиологии, факторах риска, распространенности, методах профилактики и диагностики данного заболевания. Это диктует необходимость более активного изучения проблемы остеопенического синдрома в педиатрии с целью донозологической диагностики остеопороза, выявления факторов риска и предрасположенности к нему, а также профилактики реализации патологического процесса.

Изучение данного явления в детском возрасте – задача, сложность которой обусловлена высокой скоростью обновления костной ткани, динамическим изменением ее минеральной плотности в различные периоды жизни ребенка, высокими темпами линейного роста и значительной распространенностью факторов риска. Несмотря на это в последние годы стали более активно изучать данную проблему, причины, распространенность и степень остеопенического синдрома у детей и подростков в различных регионах страны [8]. Однако полученные при этом результаты разноречивы. Так, исследования, проведенные в Иркутске среди 266 относительно здоровых детей в возрасте от 13 до 17 лет с учетом популяционных нормативов, доказали наличие остеопении у 11,1% девочек и 15,9% мальчиков, при этом около 32% детей имели пониженные показатели физического развития [7]. Эпидемиологические исследования практически здоровых детей 5–16 лет выявили

osteопению/osteопороз у 10–30% обследованных в зависимости от возраста [11]. По другим источникам, частота остеопении у детей 11–16 лет составляет от 29 до 59,2% [12]. Разброс данных обусловлен здесь, вероятно, не только физиологическими и функциональными особенностями костной ткани в процессе роста ребенка, применением различных методов диагностики, но и воздействием на формирование скелета многочисленных факторов среды обитания. Следует подчеркнуть, что в Приморском крае такие исследования не проводились.

Нами обследовано 130 детей различного возраста I и II групп здоровья [9]. Все они проживали в хороших бытовых и материальных условиях, имели рациональное и регулярное питание, не болели острыми инфекционными заболеваниями в течение последних 3 мес., не получали препараты кальция, магния, витамин D и имели весоростовой коэффициент не менее 25-го и не более 95-го перцентилей [6]. Средний возраст обследованных составил $11,60 \pm 3,61$ лет. Среди всех детей было 69 девочек (53,1%) и 61 мальчик (46,9%). Состояние костной ткани оценивали при помощи дихроматической рентгеновской абсорбциометрии – DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) на аппарате Prodigy (General Electrics Medical Systems, Lunar, США), оснащенный компьютерной программой для обследования детей. Исходными данными для запуска программы являлись возраст, пол, рост, масса и этническая принадлежность ребенка. Методом сканирования автоматически определяли показатели минерального содержания кости (МСК, г), минеральной плотности костной ткани (МПКТ, г/см²), а также Z-критерий (Z-score), который выражался в стандартных отклонениях (SD). Он представляет собой разницу между действительным показателем и среднетeorетической нормой МПКТ для того же возраста и пола.

Выбор зон сканирования и критериев диагностической оценки состояния минеральной плотности костной массы проведен согласно рекомендациям исследовательской группы ВОЗ [4, 5]. Зона исследования – скелет всего тела (total) и поясничного отдела позвоночника (L₁–L₄). О состоянии костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров костного формирования и маркеров костной резорбции. В качестве первых были использованы общая щелочная фосфатаза, остеокальцин (нг/мл) – неколлагеновый протеин, синтезируемый остеобластами, являющийся специфическим белком костной ткани. Маркером костной резорбции послужил β-CrossLaps (β-CL, нг/мл) – компонент C терминального телопептида проколлагена I типа. У всех детей исследовали также базальную секрецию паратиреоидного гормона (пг/мл) в сыворотке крови – иммуноферментный метод с помощью набора фирмы Hoffmann La Roche (Швейцария) на аппарате Elecsis той же фирмы. Для более точного анализа состояния костного метаболизма

Таблица 1

Минеральная плотность кости и содержание минералов в костной ткани здоровых детей и подростков

Возраст, годы	DEXA total			DEXA L ₁ -L ₄		
	МПКТ, г/см ²	Z-score, SD	МСК, г	МПКТ, г/см ²	Z-score, SD	МСК, г
5–6	0,760±0,03	0,12±0,10	575,75±12,32	0,609±0,03	-0,15±0,24	13,71±0,72
6–7	0,808±0,04	0,03±0,10	679,21±22,34	0,636±0,02	-0,12±0,20	17,36±0,60
7–8	0,833±0,02	-0,02±0,15	952,57±48,51	0,692±0,03	0,03±0,01	19,60±1,06
8–9	0,848±0,02	-0,05±0,07	976,79±99,92	0,720±0,07	0,20±0,04	22,08±1,14
9–10	0,880±0,03	-0,05±0,21	1175,72±69,68	0,746±0,02	-0,15±0,20	23,99±1,79
10–11	0,910±0,03	0,04±0,05	1263,42±30,63	0,790±0,04	0,08±0,20	27,43±1,72
11–12	0,930±0,07	0,12±0,14	1634,72±77,51	0,880±0,05	0,13±0,33	35,52±2,70
12–13	0,990±0,06	0,12±0,23	1954,28±138,50	0,953±0,02	-0,04±0,13	38,51±2,60
13–14	1,015±0,02	0,08±0,50	2043,12±77,56	0,973±0,03	-0,05±0,14	43,24±1,02
14–15	1,096±0,03	-0,18±0,10	2289,59±87,50	1,071±0,05	-0,17±0,24	56,27±1,77
15–17	1,173±0,02	0,15±0,12	2431,55±86,65	1,155±0,04	-0,12±0,30	57,72±0,92

у детей и подростков с учетом постоянной возрастной динамики показателей костного ремоделирования нами подсчитан коэффициент – соотношение уровней остеокальцина и β -CL.

В результате проведенного исследования было установлено, что с возрастом ребенка увеличивались показатели минеральной плотности костной массы и МСК сканированных зон ($r=+0,82$). Однако процесс этот неравномерный (в зависимости от возрастного периода) и протекал с неодинаковой интенсивностью в различных участках скелета. При этом прослеживалась четкая параллель между динамикой изучаемых показателей и физиологическими этапами роста ребенка. Нами установлены достоверные корреляционные связи минеральной плотности костной массы и МСК с каждым из последующих параметров: рост ($r=+0,54$ и $r=+0,66$ соответственно), массой тела ($r=+0,74$ и $r=+0,86$ соответственно), а также индексом массы тела ($r=+0,72$). Так, с 5 до 17 лет общая минеральная плотность костной массы увеличивалась на $54,34\pm 5,12\%$, а минеральная плотность костной массы поясничных позвонков – на $89,66\pm 4,23\%$ (табл. 1). Это, вероятно, обосновано ростом нагрузки на позвоночник в процессе физического развития и необходимостью определенного «задела», так как в случае неблагоприятного воздействия на организм ребенка потеря губчатой кости, из которой преимущественно состоит тело позвонка, происходит раньше и в большей степени, чем утрата костной ткани в других отделах скелета [10].

Показатели минеральной плотности костной массы у детей отличались значительной вариабельностью. При оценке динамики их годового прироста между возрастными группами было установлено, что у детей с 6 до 17 лет этот показатель составил $4,56\pm 1,06\%$ (total) и $6,18\pm 0,12\%$ (L₁-L₄). Разброс уровней общей минеральной плотности костной массы был от $1,80\pm 0,12\%$ (8–9 лет) до $7,98\pm 1,06\%$ (14–15 лет), а для

аналогичного показателя поясничных позвонков – от 2,09% (13–14 лет) до 11,39% (11–12 лет). Однако прирост минеральной плотности костной массы позвонков в 11–12 лет достоверно не отличался от значений в других возрастных периодах (10–11 и 14–15 лет). Динамика МСК в изучаемых зонах была такая же, как и у минеральной плотности костной массы. Темпы прироста содержания минерала в костной ткани в изучаемых зонах также характеризовались вариабельностью и волнообразной изменчивостью в различные периоды жизни ребенка (рис. 1). При этом кривая изменчивости минеральной плотности костной массы по годам была более пологой, чем кривая МСК. Прирост общего МСК и МСК позвонков с 5–17 лет был практически одинаковым – 322,33 и 321,00% соответственно. Средний годовой прирост показателя также не отличался в зависимости от

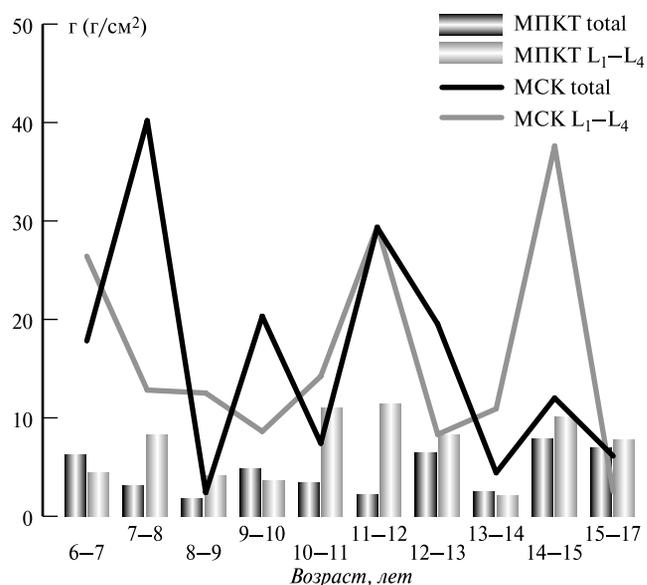


Рис. 1. Прирост минеральной плотности костной массы и МСК у здоровых детей в различные возрастные периоды.

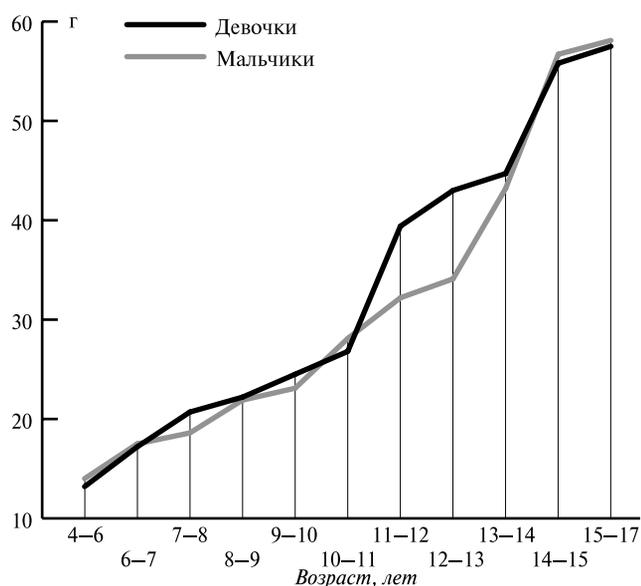


Рис. 2. Показатели минерального содержания кости детей в зависимости от возраста и пола.

зоны сканирования и составил $16,04 \pm 0,12\%$ (total) и $15,94 \pm 0,10\%$ (L_1-L_4).

При анализе динамики минеральной плотности костной массы и МСК и совокупности данных об их изменчивости по годам (total, L_1-L_4) были выявлены возрастные периоды, когда процесс минерализации костей протекал менее интенсивно – 8–9, 13–14 и 15–18 лет. По классификации Вайсенберга и Шратца [6] возраст 8–9 лет относится к периоду первого физиологического замедления роста, а 15–18 лет – это период созревания для мальчиков, а для девочек – период второго замедления роста. Поэтому динамика показателей здесь вполне объяснима. Достоверное снижение темпов прироста минеральной плотности костной массы и МСК в различных участках скелета в 13–14 лет (без учета половых особенностей) в период основного вытягивания, вероятно, надо рассматривать как фактор повышенного риска развития остеопенического синдрома и переломов (особенно у мальчиков). Это подтверждает литература и данные собственного исследования, согласно которым наиболее часто переломы у детей возникали в возрасте 5–7 и 13–14 лет [11].

Методом случайной выборки нами были проанализированы 204 истории болезни детей и подростков с переломами, находившихся на лечении в травмпунктах г. Владивостока. В возрастной структуре преобладали пациенты 5–7- и 13–14-летнего возраста (29 человек – 14,21% и 37 человек – 18,14% соответственно). Реже переломы встречались у детей 10–11, 12–13 и 14–15 лет (около 9,73%). Средние показатели Z-score минеральной плотности костной массы в обследуемых группах были в пределах нормы – до -1 SD (от $-0,20 \pm 0,10$ до $0,15 \pm 0,12$ SD для общей минеральной плотности костной массы и от $-0,17 \pm 0,24$ до $0,20 \pm 0,04$ SD для минеральной плотности костной массы поясничных позвонков. При этом достоверно-

го отличия его значений в зонах сканирования практически во всех возрастных группах не получено, кроме Z-score минеральной плотности костной массы у детей 14–15 лет. У них зарегистрирован наименьший Z-критерий ($-0,18 \pm 0,10$ SD). При изучении градации критерия по степени отклонения от нормы было выявлено, что у 98 детей показатель был в пределах от -1 до $+1$ SD, у 12 человек – более $+1$ SD, у 18 обследованных – от $-2,5$ до -1 SD и у 2 детей показатель был ниже $-2,5$ SD.

При изучении особенностей минерализации костной ткани поясничных позвонков в различные возрастные периоды в зависимости от половой принадлежности ребенка установлены определенные отличия динамики и интенсивности прироста минеральной плотности костной массы и МСК по годам, которые также соответствовали физиологическим изменениям физического развития девочек и мальчиков. Так, у девочек прирост минеральной плотности костной массы в различные периоды жизни был от 1,04% (8–9 лет) до 20,69% (11–12 лет). Динамика показателя характеризовалась подъемами (7–8 и 15–17 лет) и спадами интенсивности процесса (8–9 и 13–14 лет). Максимальное значение было зарегистрировано в возрасте 11–12 лет. У мальчиков прирост минеральной плотности костной массы происходил более равномерно с минимальными значениями в 9–10 лет (2,37%) и максимальным подъемом в 14–15 лет (13,64%). Значения минеральной плотности костной массы в процессе роста девочек превышали аналогичные показатели мальчиков до 14 лет, затем темпы минерализации костной ткани у мальчиков становились более интенсивными. Достоверные различия минеральной плотности костной массы в зависимости от пола получены у детей 11–12, 12–13 и 14–15 лет. Динамика МСК у детей в зависимости от возраста и пола практически соответствовала изменениям минеральной плотности костной массы, но в возрасте 5–7, 7–8 (девочки), 10–11 (мальчики), 13–14 и 14–15 лет (девочки) выявлена наибольшая разница между темпами прироста минеральной плотности костной массы и МСК (рис. 2).

В структуре обследованных детей и подростков выявлено 20 человек с остеопеническим синдромом, что составило 15,4% (остеопения – 13,9, остеопороз – 1,5%). При этом мальчиков было 12 – 9,2% от всех обследованных и 19,6% от всех мальчиков; девочек было 8 – 6,2% и 11,6% соответственно. Практически во всех возрастных группах были дети с остеопенией (от 1 до 5 человек). Максимальное значение таких случаев зарегистрировано в возрасте 12–13 лет (4 мальчика, 1 девочка).

При изучении факторов риска развития остеопенического синдрома были выявлены отягощенный наследственный анамнез по остеопорозу и остеохондрозу у 15 детей, низкое употребление (менее чем на 50% от возрастной нормы) кальция с пищей (преимущественно из-за отказа от молочных продуктов) –

у 12 детей, низкая двигательная активность — у 8 человек, синдром дисплазии соединительной ткани I ст. — у 7 детей и курение — у 6 человек.

Установлено, что снижение минеральной плотности костной массы и риск развития остеопороза в будущем имеют наследственный характер. О генетической предрасположенности к данному патологическому состоянию свидетельствует и повышенный риск развития ювенильного остеопороза у детей, родители которых имели низкую минеральную плотность костной массы [2]. При проведении анализа результатов исследования минеральной плотности костной массы у 23 биологических пар «мать—дочь» и 17 — «мать—сын» установлена тесная корреляционная связь между минеральной плотностью костной массы позвоночника как в первой ($r=+0,71$), так и во второй ($r=+0,63$) группах.

Как известно, уровень остеокальцина, являющегося информативным биохимическим маркером формирования кости и скорости костного «оборота», увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений у детей в период основного ростового скачка [1]. На нашем материале средний показатель остеокальцина крови детей 4—7 лет составил $106,04 \pm 12,82$ нг/мл, 7—11 лет — $135,33 \pm 14,19$ нг/мл, 11—13 лет — $206,37 \pm 12,68$ нг/мл, 13—15 лет — $133,23 \pm 15,62$ нг/мл, 15—18 лет — $112,02 \pm 15,91$ нг/мл. При этом максимальные значения у детей 11—13 лет достоверно отличались от данного показателя в других возрастных группах. Динамика β -СL в зависимости от возраста была аналогична динамике остеокальцина — максимальный подъем в 11—13 лет. Изменение концентрации паратиреоидного гормона по возрастам оказалось незначительным. Максимальные его значения регистрировались у детей 11—13 и 15—18 лет. Коэффициент остеокальцин/ β -СL, постепенно увеличиваясь с 4—7 лет (исходная группа), достигал максимума к 11—13 годам, затем снижался к 15—18 годам до исходных показателей.

По данным проведенного исследования можно сделать заключение, что показатели минеральной плотности костной массы и минерального содержания кости у здоровых детей отличаются значительной вариабельностью и зависят от возраста ребенка, его физических параметров (массы тела, роста, индекса массы тела). Процесс накопления минерала в кости, формирование минеральной плотности костной массы протекает неравномерно в различных участках скелета. Динамика минеральной плотности костной массы и минерального содержания кости соответствует физиологическим особенностям, лежащим в основе периодизации роста ребенка и зависит не только от его возраста, но и от половой принадлежности. Динамика маркеров костного образования коррелирует со степенью интенсивности роста костей, формирования минеральной плотности костной массы и минерального содержания кости. Часто выявляемости остеопенического синдрома среди

детей Приморского края не отличается от аналогичных показателей других регионов страны. К факторам риска развития остеопороза относятся возраст 12—14 лет, отягощенный наследственный анамнез, низкое содержание кальция в пище, недостаточная физическая активность, курение.

Литература

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Баканов М.И. // *Российский педиатрический журнал*. — 2002. — № 3. — С. 7—12.
2. Беневоленская Л.И. // *Consilium medicum*. — 2004. — Т. 4, № 2. — С. 96—99.
3. Верткин А.Л., Наумов А.В., Максименкова Е.В. и др. // *Лечащий врач*. — 2006. — № 2. — С. 69—72.
4. Дедов И.И., Чернова Т.О., Григорян О.Л. и др. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2000. — № 3. — С. 16—19.
5. *Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л.Е. Беневоленской, О.М. Лесняк*. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005.
6. Мазурин А.В., Воронцов И.М. *Пропедевтика детских болезней*. — СПб.: Фолиант, 1999.
7. Меньшиков А.М., Максимова Т.М., Дац Л.С. и др. // *II Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы*. — Ярославль: Литера, 2005. — С. 137.
8. Михайлов Е.Е., Короткова Т.А., Демин Н.В. и др. // *II Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы*. — Ярославль: Литера, 2005. — С. 138.
9. *Оценка здоровья детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучмы, Л.М. Сухаревой и др.* — М.: Династия, 2004.
10. Риггз Б.Л., Мелтон III Л. Дж. *Остеопороз: этиология, диагностика, лечение / пер. с англ.* — М.—СПб.: БИНОМ — Невский диалект, 2000.
11. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. // *Русский медицинский журнал*. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 1554—1556.
12. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Богатырева А.О. и др. // *Российский педиатрический журнал*. — 2003. — № 3. — С. 16—22.
13. Weaver C.M. // *Endocrine*. — 2002. — Vol. 17, No. 1. — P. 43—48.

Поступила в редакцию 22.05.06.

CONDITION OF THE METABOLISM OF THE BONE TISSUE AND PREVALENCE OF THE OSTEOPENIA SYNDROME AT HEALTHY CHILDREN OF PRIMORYE
T.G. Vasiljeva, O.G. Maksimova, D.V. Ryzhikov, V.M. Panchoyan
Vladivostok State Medical University, Far-Eastern Branch of the Scientific Center of medical ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Regional Center of Mother and Child (Vladivostok)
Summary — Parameters of a mineral metabolism in 130 children, living in Primorsky Region are investigated. In 20 cases osteopenia syndrome was diagnosed. Risk factors of a bone osteoporosis in children are found: age of 12—14 years, family anamnesis, the low level of calcium in the food, insufficient physical activity, and smoking.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 51—54.

УДК 618.12-002.1-085.281:612.017

*И. П. Торговицкая, Е. В. Елисеева, И. И. Сапрыкина,
С. А. Валуева*

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ОСТРЫМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ ПОСЛЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Поликлиника № 7 (г. Владивосток)

*Ключевые слова: сальпингоофорит,
антибиотикотерапия, локальный иммунитет.*

Воспалительные заболевания органов малого таза составляют 60–65% в структуре гинекологической заболеваемости. Из всех пациенток у 4–15% диагностируют гнойные воспалительные заболевания маточных труб и яичников [1, 6, 7, 12]. На протяжении последних пяти лет рост заболеваемости сальпингитом и офоритом составил 15,6%, женским бесплодием – 5,8% [13]. Воспалительные заболевания придатков матки относят к смешанным полимикробным инфекциям, возбудителями которых являются анаэробно-аэробные микроорганизмы (25–60%), гонококки (25–50%), *Chlamidia trachomatis* (25–30%), *Genital mycoplasma* (до 15%). В развитии гнойных сальпингоофоритов ведущая роль принадлежит облигатным анаэробным микроорганизмам (бактероиды, реже – факультативные анаэробы) [3, 4, 6, 9–11].

Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза подчинено общим принципам терапии инфекционной патологии, в том числе подразумевающим адекватность антибактериальной терапии [14, 15]. Применение антибактериальных препаратов может приводить к элиминации нормальной микрофлоры, что, в свою очередь, обуславливает нарушение экосистемы влагалища и способствует хронизации процесса и возникновению восходящей инфекции [2, 3]. Поэтому современное этиотропное лечение воспалительных заболеваний должно сочетаться с иммунокоррекцией путем применения препаратов, действие которых направленно на восстановление нормобиоценоза.

Цель исследования – обосновать использование виферона II в комплексном лечении больных острыми формами сальпингоофорита при наличии факторов риска на амбулаторно-поликлиническом этапе с учетом влияния ступенчатой антибактериальной терапии на локальный иммунитет. Исследование выполнено на базе дневного стационара женской консультации МУЗ «Поликлиника № 7 г. Владивостока». Под наблюдением находились 106 больных с острым и обострением хронического сальпингоофорита при наличии факторов повышенного риска воспалительных заболеваний органов малого таза. Возраст больных – от 18 до 42 лет, средний – 25,4±0,8 лет.

Все пациентки были ранжированы на две группы. В первую группу вошли 52 женщины, получавшие ступенчатую антибиотикотерапию офлоксацином и метронидазолом. Вторую группу составили 52 пациентки, которым проводилась ступенчатая антибиотикотерапия с использованием амоксициллина/клавуланата, доксициклина моногидрата и метронидазола. Критериями исключения из исследования являлись прием дексаметазона, прием антацидов, подострые воспалительные заболевания придатков матки, наличие показаний для стационарной помощи (тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), герпесвирусная инфекция, папилломавирусная инфекция, сифилис, гонорея, ВИЧ-инфекция, отсутствие факторов риска. Все больные получили противовоспалительную, антимикотическую и десенсибилизирующую терапию. Длительность основного заболевания (обострения) составляла от 4 до 10 дней.

При поступлении в дневной стационар женщины анонимно заполняли «анкету пациента» на определение анамнеза и наличия факторов риска воспалительных заболеваний органов малого таза. Результаты опроса представлены в табл. 1.

Клиническое обследование пациентов включало исследование крови (клинический и биохимический анализы), исследование мочи, определение основных иммунологических параметров крови и вагинального секрета, гинекологическое обследование, цитологическое и микробиологическое исследование мазков из влагалища, цервикального канала и уретры (бактериоскопическое и бактериологическое исследование, определение чувствительности микрофлоры к действию антибиотиков, полимеразная цепная реакция, реакция иммунофлюоресценции), ультразвуковое исследование с использованием конвексного и трансвагинального датчиков. Изменение острофазовых показателей выявлено у женщин в обеих группах (табл. 2).

Повышение уровня С-реактивного белка установлено у 57 и 53,8%, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов – у 87 и 82,3%, снижение уровня секреторного IgA в вагинальном секрете – у 48 и 46,1% больных в 1-й и 2-й группе соответственно. При бактериологическом исследовании отделяемого из влагалища, шеечного канала и уретры установлено преобладание ассоциаций возбудителей над монофлорой в обеих группах – 77,7 и 78,8% соответственно (табл. 3).

В качестве критериев эффективности антибактериальной терапии были выделены основные и дополнительные показатели. Основные показатели: исчезновение болей внизу живота, отсутствие патологических выделений из половых путей, нормализация температуры тела, отсутствие лейкоцитоза, нормализация СОЭ, С-реактивного белка и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), отсутствие патогенных возбудителей. Дополнительные показатели оценивались через 4 недели после проведения антибактериальной терапии: нормализация

Таблица 1

Результативность «анкеты пациента»

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Средний возраст начала половой жизни, лет	17,4±0,5	—	17,1±0,5	—
Раннее начало половой жизни (14–17 лет)	28	52,0	27	52,0
Наличие двух и более половых партнеров	41	75,9	39	75,0
Одна и более беременностей	29	53,7	28	52,0
Предохранение от нежелательной беременности	41	75,9	41	78,8
Комбинированные оральные контрацептивы	20	37,0	21	40,4
барьерный метод	10	18,5	9	17,3
спермициды	9	16,7	10	19,2
внутриматочная контрацепция	1	1,6	1	1,9
Эктопии и/или цервициты в анамнезе	27	50,0	26	50,0
Вагиниты	24	44,0	22	42,3
Воспалительные процессы придатков матки в анамнезе	26	48,0	26	50,0
Эндометриты после родов	3	6,0	1	1,9
Эндометриты после аборт	2	3,7	3	6,0
Ранее перенесенные ИППП ¹	31	57,4	38	73,0
Гигиена половой жизни:				
секс в период менструации	39	72,0	34	65,0
оральный секс	17	31,5	17	32,7
анальный секс	12	22,2	10	19,2
Вредные привычки (курение)	26	48,1	25	48,1

¹ Инфекции, передающиеся половым путем.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей

Показатель	Время от начала антибиотикотерапии					
	исходно		10 суток		30 суток	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	10,36±0,10	10,19±0,10	7,36±0,12 ¹	7,00±0,12 ¹	7,20±0,12 ¹	6,67±0,14 ¹
СОЭ, мм/час	30,30±0,84	30,80±0,73	12,09±0,47 ¹	10,60±0,39 ¹	10,04±0,27 ¹	9,04±0,28 ¹
С-реактивный белок, мг/л	6,25±0,06	6,04±0,03	5,87±0,02	5,97±0,06	5,51±0,08 ¹	5,87±0,02 ¹
ЦИК, у.е.	0,07±0,002	0,07±0,003	0,04±0,001 ¹	0,04±0,001	0,04±0,001 ¹	0,04±0,01
Секреторный IgA, мг/мл	52,95±2,79	54,43±3,83	68,35±2,01	70,10±2,30 ¹	70,96±0,90 ¹	70,26±2,32 ¹

¹ Различие с исходными показателями статистически значимо.

микроценоза влагалища, цитологической картины и уровня IgA в вагинальном секрете. Результаты микроценоза оценивались по классификации, разработанной Е.Ф. Кира [4] (табл. 4).

Оценка эффективности антибактериальной терапии свидетельствовала о том, что полное клиническое и микробиологическое выздоровление, нормализация показателей локального иммунитета наблюдались у 62% пациентов в 1-й группе и у 75% – во 2-й. В 1/3 случаев в 1-й группе и 1/5 случаев во 2-й клиническая ситуация по окончании антибиотикотерапии была расценена как клиническое и микробиологическое выздоровление с нормализацией микроценоза на фоне снижения уровня IgA в вагинальном секрете. 5,5% пациенток первой группы и 3,8% пациенток второй группы демонстрировали клиническое и микробиологическое выздоровление, однако анализ показателей локального иммунитета выя-

вил значительные изменения. Отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, наряду с нарушением локальных факторов иммунитета, зарегистрировано в 3,7 и 1,9% случаев соответственно.

Секреторный IgA относится к маркерам так называемого «местного иммунитета», его уровень является показателем физиологического состояния организма и определяет степень отклонения естественной резистентности организма от индивидуальной физиологической нормы [5, 8]. Изменения иммунных показателей предшествуют клиническим последствиям действия неблагоприятных факторов. Поэтому определение IgA позволяет контролировать переходное состояние организма, реакцию системы регуляции – местный иммунитет до наступления болезни [4, 8]. Карта гуморального иммунитета довольно индивидуальна, тем не менее пределы нормальных физиологических концентраций достаточно

Таблица 3

Результаты бактериологического исследования

Возбудители	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
<i>U. urealyticum</i>	3	5,5	2	3,8
<i>M. genitalis</i>	1	1,8	2	3,8
<i>E. faecalis</i>	3	5,5	4	7,6
<i>E. coli</i>	2	3,7	2	3,8
<i>S. epidermidis</i>	2	3,7	1	1,9
<i>S. fureus</i>	1	1,8	2	3,8
<i>C. trachomatis</i> и <i>S. saprophyticus</i>	3	5,5	4	7,6
<i>C. trachomatis</i> и <i>S. epidermidis</i>	4	7,4	4	7,6
<i>C. trachomatis</i> и <i>E. coli</i>	3	5,5	2	3,8
<i>S. epidermidis</i> и <i>S. saprophyticus</i>	1	1,8	2	3,8
<i>S. epidermidis</i> и <i>T. vaginalis</i>	2	3,7	3	5,7
<i>S. epidermidis</i> и <i>E. coli</i>	4	7,4	3	5,7
<i>E. faecalis</i> и <i>E. coli</i>	1	1,8	2	3,8
<i>U. urealyticum</i> и <i>T. vaginalis</i>	1	1,8	2	3,8
<i>U. urealyticum</i> и <i>S. saprophyticus</i>	1	1,8	2	3,8
<i>M. genitalis</i> и <i>G. vaginalis</i>	5	9,3	—	—
<i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalis</i> и <i>U. urealyticum</i>	5	9,3	4	7,6
<i>M. genitalis</i> , <i>U. urealyticum</i> и <i>G. vaginalis</i>	5	9,3	5	9,6
<i>U. urealyticum</i> , <i>E. coli</i> и <i>G. vaginalis</i>	7	12,9	6	11,5

Таблица 4

Оценка локальных нарушений после антибактериальной терапии

Показатель	Частота регистрации			
	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Количество лейкоцитов:				
умеренное повышение	5	9,3	4	7,6
норма	49	90,7	48	92,3
Отрицательный аминовый тест	54	100,0	52	100,0
pH более 4,5	2	3,8	1	1,9
pH 3,8–4,5	52	96,2	51	98,1
Отсутствие ключевых клеток	54	100,0	52	100,0
Цитология:				
воспаление	2	3,8	2	3,9
норма	52	96,2	50	96,1
Микробиоценоз влагалища:				
норма	47	87,0	48	92,3
пограничное состояние	6	11,1	3	5,8
дисбиоз	1	1,9	1	1,9
Уровень секреторного IgA:				
снижен	20	37,1	13	25,0
норма	34	62,9	39	75,0
<i>C. trachomatis</i>	2	3,7	1	1,9

Таблица 5
Уровень IgA в вагинальном секрете на фоне антибактериальной терапии

Время от начала антибиотикотерапии	Уровень IgA, мг/л	
	1-я группа	2-я группа
Исходно	54,95±2,79	54,43±3,83
10 дней	68,35±2,01 ¹	70,10±2,36 ¹
30 дней	70,96±0,90 ¹	70,26±2,32 ¹

¹ Различие с исходными показателями статистически значимо.

хорошо очерчены – 85,03±27,16 мг/л [4]. Состояние местного гуморального иммунитета шейки матки после проведенной противовоспалительной терапии является одним из критериев эффективности лечения и выработки рекомендаций, а также показателем положительного или отрицательного влияния самого препарата на местный иммунитет [5, 7]. В наших наблюдениях оценка локального иммунитета после окончания антибактериальной терапии свидетельствовала о необходимости назначения виферона II для коррекции микробиоценоза (табл. 5).

На втором этапе работы пациенткам, продемонстрировавшим снижение локального иммунитета, назначались суппозитории «Виферон II» по 1 свече ректально 2 раза в день в течение 5 дней. Одна свеча содержит человеческий рекомбинантный интерферон- α_2 в количестве 500 000 МЕ, витамины Е и С. На фоне применения препарата выявлено снижение колонизации патогенными микроорганизмами и восстановление микробиоценоза, проходившее без дополнительного применения эубиотиков. В первой группе на фоне терапии вифероном II отмечено восстановление уровня IgA до 84,61±1,70 мг/л, во второй – до 86,36±2,36 мг/л. Таким образом, эффективность лечения с применением данного препарата составила 94,4 и 96,1% в 1-й и 2-й группах соответственно.

В ходе клинико-динамического наблюдения в условиях женской консультации на протяжении 6 месяцев рецидив заболевания был зарегистрирован только у одной пациентки в каждой группе, что в обоих случаях было связано с нарушением рекомендаций, полученных после окончания терапии (отсутствие барьерной контрацепции).

Таким образом, в современных условиях лечение больных с острыми формами сальпингоофоритов и наличием факторов риска может проводиться на амбулаторно-поликлиническом этапе без снижения клинической эффективности. Предложенный алгоритм, включающий современную диагностику, протокол антибактериальной терапии с доказанной клинической эффективностью, мониторинг эффективности лечения на основании нормализации локальных факторов иммунитета, санацию шейки матки и контроль за выполнением рекомендаций может быть эффективно использован в практической работе вра-

чами-гинекологами для повышения качества лечебной работы.

Литература

1. Аксененко В.А. Состояние репродуктивного здоровья и профилактика рецидивов у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2001.
2. Буянова С.Н., Шукина Н.А. // Фарматека. – 2002. – Т. 65, № 2. – С. 68–72.
3. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии : практическое руководство по диагностике и антимикробной терапии. – М. : Боргес, 2003.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб., 2001.
5. Караулов А.В. Клиническая иммунология. – М. : Мед. информгентство, 1999.
6. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойная гинекология : практическое руководство. – М. : Медпресс, 2001.
7. Кулавский В.А. Острые и хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов : краткое руководство. – Ч. I. – Уфа, 1995.
8. Лебедев К.А., Понякина И.Д. // Иммунная недостаточность. – М. : Мед. книга, 2003.
9. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Студеная Л.Б. // Вестник акушера-гинеколога. – 1992. – № 4. – С. 35–43.
10. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии : практическое руководство по диагностике и антимикробной терапии. – М. : Боргес, 2003.
11. Прилепская, В.Н. // Гинекология. – 2004. – № 1. – С. 10–14.
12. Радзинский В.Е., Духина А.О. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний. – М. : Издательство РУДН, 2004.
13. Тихомиров, А.Л. Основы репродуктивной гинекологии. – М. : Медпрактика, 2003.
14. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. // Amer. J. Med. – 1983. – Vol. 74, No. 1. – P. 14–22.
15. Livengood C.H., Thomason J.L., Hill G.B. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 163, No. 2. – P. 515–520.

Поступила в редакцию 16.06.06.

OPPORTUNITIES OF LOCAL IMMUNITY PHARMACOLOGIC CORRECTION IN WOMEN SUFFERING FROM ACUTE SALINITIES AFTER ANTIBACTERIAL THERAPY

I.P. Torgovitskaya, E.V. Elisheva, I.I. Saprykina, S.A. Valueva
Vladivostok State Medical University, Polyclinic No. 7
(Vladivostok)

Summary – Results of local immunity researching in female patients with salpingitis and oophoritis are presented after antibiotic therapy. Clinical and immunological substantiation of Viferon II is created for administration of pharmacologic protocols. Examination capacity and treatment effectiveness control is proposed to increase the quality of pharmacotherapy at the out patient stage.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 55–58.

УДК 616.681-007.41+616.697-085.357

Т.И. Данилова, В.Ю. Тихомирова, Е.А. Мельникова,
В.Н. Хлудеев

КРИПТОРХИЗМ И СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток)

Ключевые слова: крипторхизм, мужское бесплодие, гормоны.

Продолжающийся демографический кризис, связанный с отрицательным приростом населения, неуклонный рост количества бесплодных браков и ухудшение репродуктивного здоровья населения все чаще привлекают к этому вопросу внимание специалистов различного профиля, включая генетиков, морфологов, иммунологов, эндокринологов, урологов. Общеизвестно, что бесплодие в семьях составляет 10–20% от всех браков. Если ранее причиной бесплодного брака считалась в основном женщина (до 90%), то изучение бездетных супружеских пар в последнее время показало, что в 40–60% причиной отсутствия детей является бесплодие мужчин. Благодаря современному развитию медицинской науки появилось больше возможностей выявить нарушения фертильности как у мужчин, так и у женщин. Истоки мужского бесплодия почти всегда закладываются в детском возрасте, при этом зачастую имеющуюся у мальчика патологию не диагностируют, а следовательно, не лечат, и к периоду вступления в репродуктивную фазу она оказывается столь запущенной, что практически не поддается коррекции. Увеличилось число генетически детерминированных пороков развития половой системы, которые приводят к нарушениям гаметогенеза.

Одной из причин мужского бесплодия является крипторхизм – системное полиэтиологическое заболевание, одним из проявлений которого является неопущение яичек в мошонку. Крипторхизм не относится к числу редкой хирургической патологии. У взрослых аномалия положения яичек наблюдается в 0,18–0,8% случаев, у детей и подростков – в несколько раз чаще, составляя к периоду полового созревания 1–3%. С учетом недоношенных детей, по данным ряда авторов, встречаемость данной патологии при рождении достигает 30% [4, 7].

Начиная с 1997 г. на базе центра планирования семьи и репродукции Краевого клинического центра охраны материнства и детства (г. Владивосток) специалисты по детской и подростковой андрологии активно занимаются проблемами диагностики и лечения нарушений полового развития у мальчиков.

В 2005 г. на приеме у андрологов побывало 129 детей с крипторхизмом в возрасте от рождения до 18 лет (табл. 1). Анализ работы показывает, что наибольший процент обращений пришелся на возраст до 2 лет (58 детей – 45%). Но, к сожалению, имеют место и позд-

ние направления пациентов к специалистам, когда на фоне всего комплекса лечебных мероприятий сложно обеспечить благоприятный прогноз заболевания.

В качестве неинвазивного метода диагностики использовали ультрасонографическое исследование на аппарате АЛОКА-2000. Информативность метода составила 85%. В 15% случаев исследование оказалось малоинформативным или ложноположительным (в сопоставлении с интраоперационными данными).

Двухсторонний крипторхизм был диагностирован у 17 детей, что составило 13,1%, правосторонний – у 53 (41%), левосторонний – у 41 (31,7%). Псевдореценция зарегистрирована в 17 наблюдениях (13,2%). Правосторонний крипторхизм встречался чаще, чем левосторонний. Паховая ретенция выявлена у 89 детей (69%), брюшная – у 16 (12,4%), эктопия – у 8 (6,2%), парадоксальная поперечная дистопия левого яичка – у 1 ребенка. С рецидивными формами крипторхизма наблюдалось 8 детей.

Мы наблюдали сочетание крипторхизма с грыжами у 13 (10%) и гипоплазией яичек у 15 (11,6%) детей. При этом ретардация или задержка полового развития составила 2,3%, гипогонадизм – 7,8%, гипоспадия – 3,1%, перекрут яичка – 0,8% случаев. Являясь частью эмбриологического дефекта, сопутствующая крипторхизму патология возникает в результате неспособности брюшинно-пахового отростка открыть путь в мошонку так, чтобы яичко могло идти следом и полностью опуститься в полость мошонки.

В нашем центре оперативное лечение крипторхизма в возрасте до 4 лет проведено в 64% случаев. В настоящее время многими специалистами признана необходимость проведения оперативной коррекции крипторхизма до 2-летнего возраста. Установлена взаимосвязь между давностью крипторхизма и степенью дистрофических изменений клеток Сертоли. Как в дистопированном, так и контрлатеральном яичке происходит снижение количества и деформация клеток Лейдига [1–3]. Односторонний крипторхизм вызывает повреждения в контрлатеральном яичке и создает условия для его недоразвития. У 17,9% больных отмечается гипертрофия контрлатерального яичка. При бесплодии, связанном с крипторхизмом, происходит наиболее быстрое по сравнению с другими

Таблица 1

Количество детей, обратившихся с диагнозом крипторхизм в зависимости от возраста

Возраст, лет	Кол-во наблюдений	
	абс.	%
До 1	30	23,3
1–2	28	21,7
2–4	20	15,5
4–6	18	14,0
6–10	20	15,5
10–14	6	4,6
14–18	7	5,4

заболеваниями половых органов развитие необратимых изменений в паренхиме дистопированного яичка. Отмечается уменьшение объема яичка, уплотнение его тканей, гипоплазия сперматогенного эпителия [5].

Снижение фертильности наблюдается у 76% мужчин с односторонним крипторхизмом. При подобной патологии пубертатный процесс протекает в нормальных границах и заканчивается до 17 лет. Эти больные показывают нормальное развитие первичных и вторичных половых признаков независимо от фертильности. Поэтому наряду с нормальным развитием половых признаков экзокринная функция и фертильность страдают у этих больных несравненно больше вплоть до бесплодия. При двухстороннем крипторхизме всего у 4,1% мужчин имеются сперматозооны.

Последние данные свидетельствуют о нарушении экскреции и метаболизма половых гормонов у 95,7% больных крипторхизмом. На основании длительного наблюдения за такими пациентами, пролеченными на базе планирования семьи и репродукции ККЦОМД, специалистами разработан алгоритм диагностики и лечения хорионическим гонадотропином человека у детей с непальпируемыми яичками. Согласно данной тактике пациентам с непальпируемым яичком или двусторонним крипторхизмом проводится консервативная терапия с целью предоперационной подготовки, а в дальнейшем и в послеоперационный период.

В практике детских урологов-андрологов нашего центра у 31% пациентов с крипторхизмом проводилось консервативное лечение хориогонадотропином. Особенно это показано мальчикам с крипторхизмом в сочетании с гипогонадизмом. Успех от применения гормональной терапии (самостоятельное опущение яичка или яичек в мошонку) наблюдался у 15% пациентов. Все дети после оперативного лечения продолжали наблюдаться у врача детского уролога-андролога.

Следует строго различать показания к применению того или иного вида гормонотерапии. К лечению гонадотропными гормонами можно приступать лишь при отчетливых показаниях в общем плане лечения [6]. Хориогонадотропин эффективен при всех случаях гормонально обусловленных высоких ретенций яичек, при неполном опускании или при псевдоретенции (ложном крипторхизме) в препубертатном возрасте как стимулирующий фактор.

Гормональная терапия как самостоятельный метод показана в тех случаях, когда имеет место явная гормональная дисфункция при гормонально обусловленных ретенциях яичек (вторичный гипогонадотропный гипогонадизм).

Применение гормона при первичном (гипергонадотропном) гипогонадизме до пубертатного периода бесцельно, ибо в этих случаях никакая гормонотерапия не приведет к нормальному развитию или опусканию гипоплазированных яичек. Не показаны попытки гормональной коррекции, когда отчетливо имеются анатомо-механические препятствия, например сопутствующая основному заболеванию грыжа.

С целью развития преемственности среди врачей края, медицинских работников и других специалистов в вопросах планирования семьи, охране репродуктивного здоровья детей и подростков нашими сотрудниками проводится организационно-методическая и учебная работа. Осуществляются выезды в районы для оказания практической и методической помощи. К настоящему времени удалось решить многие задачи, которые в других российских регионах пока не получили должного развития. Кафедрой хирургии детей и подростков с курсом акушерства и гинекологии ФПК разработана учебная программа и цикл лекций по детской урологии-андрологии.

За последние годы много нового внесено в клиническую практику и учение о крипторхизме. Становится очевидным, что решение этой проблемы требует коллективных усилий специалистов различного профиля, включая генетиков, морфологов, иммунологов, эндокринологов, хирургов и др. Профилактика бесплодия заключается в раннем выявлении аномалий развития половой системы, лечении и предупреждении заболеваний, отрицательно влияющих на генеративную функцию, правильном и своевременном оперативном лечении. Проведение этих мероприятий способствует снижению количества случаев бесплодия у мужчин, хотя в целом вопросы профилактики его нуждаются в более глубокой и всесторонней разработке.

Литература

1. Бегиашвили Т.В. *Вопросы патофизиологии мужского бесплодия.* — Тбилиси : Изд-во Тбил. ун-та, 1990.
2. *Бесплодие в супружестве / под ред. И.Ф. Юнды.* — Киев : Здоровье, 1990.
3. Бурнашева С.А., Габаева Н.С., Данилова Л.В. *Современные проблемы сперматогенеза.* — М. : Наука, 1982.
4. Горелик С.Л., Мирлес Ю.Д. *Крипторхизм и его хирургическое лечение.* — М., 1968.
5. Ерохин А. П., Воложин С.И. *Крипторхизм.* — М.: Люкс-арт, 1995.
6. Окулов, А.Б., Матковская А.Н. *Лечение крипторхизма у детей : метод. рекомендации.* — М., 1984.
7. Тиктинский О.Л., Новиков И.Ф., Михайличенко В.В. *Заболевания половых органов у мужчин.* — Л. : Медицина, 1985.

Поступила в редакцию 29.05.06.

UNDESCENDED TESTIS AND THE MODERN APPROACH TO PROPHYLAXIS OF MALE INFERTILITY

T.I. Danilova, V.Yu. Tikhomirova, E.A. Melnikova, V.I. Rybalkina, V.N. Hludeev, O.O. Belyakova
Regional Center of Mother and Child (Vladivostok)

Summary — The analysis of 129 cases of undescended testis is done. The greatest number of references (45%) was in age till 2 years old. Active treatment, conservative therapy and surgical intervention allow to restore anatomy and to normalize testis function. By present time we managed to solve many problems which in other Russian regions have not yet received due development. As a result of preventive actions decrease in amount of cases of infertility at men is achieved.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 59–60.

УДК 616.982.23-036.17-085-053.2:612.017

С.Н. Бениова

ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: иммунитет, псевдотуберкулез, дети, ронколейкин.

На сегодняшний день псевдотуберкулез относится к инфекционным заболеваниям, в лечении которых не достигнута убедительная эффективность. Даже при своевременном назначении адекватной антибактериальной терапии частота рецидивирующего течения болезни может достигать 13,6–43,5% [1, 2, 10]. Считается, что в ряде случаев возможна хронизация инфекции. Так, по данным различных авторов, хроническое течение псевдотуберкулеза наблюдается в 2,5–7,2% случаях [1, 3, 4, 7]. Более того, доказана триггерная роль возбудителя этого заболевания в формировании таких состояний, как реактивный артрит, гломерулонефрит, патология щитовидной железы, синдром Рейтера и других хронических системных заболеваний соединительной ткани [5, 7, 10]. И хотя иммунопатогенез псевдотуберкулеза у человека изучен крайне недостаточно, не вызывает сомнения иммуноопосредованность механизмов формирования данной патологии в исходе болезни.

Считается, что определяющую роль в исходе псевдотуберкулеза играет дисбаланс, развивающийся на уровне фагоцитирующих клеток [11]. Установлено, что при псевдотуберкулезе фагоцитоз носит незавершенный характер благодаря наличию у вирулентных бактерий псевдотуберкулеза антигенных субстанций, угнетающих фагоцитоз [8], а также благодаря способности *Yersinia pseudotuberculosis* связывать опсонизирующие факторы сыворотки крови [9, 11]. Сохранение в течение длительного времени незавершенности фагоцитоза сопровождается тяжелым, длительным течением инфекции с обострениями и рецидивами

[1, 4]. Ранее были предприняты попытки использования иммунокорректирующих препаратов, влияющих преимущественно на Т-клеточное звено иммунного ответа – Т-активин, тималин, продигозан [1, 2], но значительного улучшения исходов заболевания получено не было.

Целью настоящего исследования явился анализ динамики некоторых показателей цитокинового статуса у больных с рецидивирующим течением псевдотуберкулеза для обоснования коррекции неблагоприятного течения болезни.

Под нашим наблюдением находились 54 ребенка, больных псевдотуберкулезом, в возрасте от 2 до 14 лет. Диагноз был поставлен на основании анамнестических, клинико-эпидемиологических данных и подтвержден результатами бактериологического и/или серологических методов исследования. Формулировка клинического диагноза проводилась согласно классификации А.В. Гордеев [3]. У всех больных заболевание протекало типично. Деление на легкие, среднетяжелые и тяжелые формы проводили с учетом выраженности токсической и органной симптоматики. В 37 случаях заболевание протекало гладко, у 17 больных (31,5%) развились рецидивы инфекции и/или осложнения.

Содержание цитокинов определяли с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции. Результаты учитывали с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Расчет количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы.

Анализ цитокинового профиля в острый период псевдотуберкулеза (1–2 недели болезни) показал, что уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) достоверно не отличался от значений, зарегистрированных у здоровых детей, и не зависел от тяжести течения болезни (табл. 1). В то же время количество γ -интерферона (ИФН- γ) было достоверно ниже контрольных значений во всех исследуемых группах. У всех детей наблюдали системную гиперпродукцию ИЛ-4 и ИЛ-8, многократно превышающую уровень у здоровых детей.

Таблица 1

Показатели цитокинового профиля у больных псевдотуберкулезом в острый период болезни (1–2-я недели)

Группа больных	Концентрация цитокина, пг/мл				ИФН- γ / ИЛ-4
	ИЛ-2	ИФН- γ	ИЛ-4	ИЛ-8	
Больные с гладким течением легкой и среднетяжелой форм (n=29)	84,87±18,60	4,34±1,90 ¹	24,88±5,60 ¹	253,85±34,70 ¹	0,10±0,09 ¹
Больные с гладким течением тяжелой формы (n=8)	86,26±15,90	3,04±1,50 ¹	50,71±6,80 ¹	789,45±56,90 ¹	0,06±0,05 ¹
Больные с рецидивирующим течением (n=17)	89,08±21,70	5,67±2,70 ¹	369,15±54,30 ¹	13,40±5,80 ¹	0,01±0,01 ¹
Контроль	90,14±24,30	13,40±5,70	14,14±0,44	57,00±6,60	4,14±1,30

¹ Достоверность разницы в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

Показатели цитокинового профиля у больных псевдотуберкулезом на 3-4-й неделе болезни

Группы больных	Концентрация цитокина, пг/мл				ИФН- γ / ИЛ-4
	ИЛ-2	ИФН- γ	ИЛ-4	ИЛ-8	
Больные с гладким течением легкой и среднетяжелой форм (n=29)	92,41 \pm 36,80	17,59 \pm 6,50	28,12 \pm 5,80 ¹	33,64 \pm 8,40	0,62 \pm 0,07 ¹
Больные с гладким течением тяжелой формы (n=8)	85,72 \pm 27,30	30,96 \pm 8,60 ¹	49,36 \pm 11,90 ¹	61,54 \pm 14,60	0,63 \pm 0,05 ¹
Больные с рецидивирующим течением (n=17)	72,36 \pm 29,40	7,19 \pm 4,20	211,06 \pm 41,70 ¹	276,14 \pm 36,80 ¹	0,03 \pm 0,02 ¹
Контроль	90,14 \pm 24,30	13,40 \pm 5,70	14,14 \pm 0,44	57,00 \pm 6,60	4,14 \pm 1,30

¹ Достоверность разницы в сравнении с контрольной группой.

Известно, что патогенетическое значение имеет не столько факт усиления или снижения продукции отдельных цитокинов, сколько соотношение оппозиционных пулов – про- и противовоспалительных цитокинов. В связи с этим мы рассчитали коэффициент соотношения уровней ИФН- γ и ИЛ-4. В острой фазе болезни наблюдалась явная гиперактивация продуцентов цитокинов Т-хелперов 2-го типа с прямой зависимостью от тяжести течения и исходов болезни.

В период ранней реконвалесценции (3–4 недели болезни) у больных с гладким течением псевдотуберкулеза наблюдалась нормализация уровня ИФН- γ и даже достоверное превышение контрольных значений у больных с тяжелой формой (табл. 2). Уровни ИЛ-4 снижались во всех группах, но не достигали показателей здоровых детей. Концентрации ИЛ-8 оставались повышенными у больных с тяжелой формой и рецидивирующим течением псевдотуберкулеза. Коэффициент соотношения ИФН- γ и ИЛ-4 в динамике болезни увеличивался во всех группах, но не достигал нормальных значений.

Таким образом, различные формы и течение псевдотуберкулеза у детей характеризовались экстремально высокими концентрациями в крови ИЛ-4 на фоне низких значений ИФН- γ . Однако сохранение достаточно высоких уровней ИЛ-2 свидетельствовало, по-видимому, об одновременной генерации цитокинов Т-хелперами 1-го типа, что характерно для инфекций с двойной локализацией бактерий в организме – внутри- и внеклеточной, – к которым относится и псевдотуберкулез. Низкие концентрации ИЛ-8 – одного из основных хемокинов [6, 12], определяющих стимуляцию направленной миграции и увеличивающих бактерицидные свойства нейтрофилов, – в острый период, вероятно, в какой-то степени определяют длительность незавершенного фагоцитоза и приводят к рецидивирующему течению болезни. Подтверждением роли ИЛ-8 в формировании воспалительных органных поражений является, на наш взгляд, многократное увеличение уровня этого цитокина накануне рецидива. Усугубляющим фактором, несомненно, является дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов на протяжении всего заболевания.

Результаты изучения динамики некоторых показателей цитокинового спектра изменяют причинно-следственные представления о неэффективности эффекторного звена иммунитета у больных с неблагоприятным течением инфекции. Одна из причин фагоцитарного иммунодефицита, несомненно, обусловлена функциональным дисбалансом системы цитокинов, нарушающим дистантные межклеточные взаимодействия как внутри самой иммунной системы, так и между основными интегративными системами организма: иммунной, нервной и эндокринной. Попытки повлиять на конечный этап цитокиноопосредованного механизма элиминации патогена с использованием традиционных иммуномодуляторов на фоне истощения компенсаторных возможностей иммунной системы оказались несостоятельными.

Учитывая, что одним из основным механизмов нарушения иммунореактивности, определяющим неблагоприятное течение псевдотуберкулеза, является гиперпродукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) с угнетением синтеза провоспалительных фракций (ИЛ-2, ИФН- γ), целесообразно включение в комплексную терапию рецидивирующих форм псевдотуберкулеза рекомбинантного интерлейкина-2 человека – препарата «Ронколейкин».

Основная функция ИЛ-2 состоит в обеспечении клеточной составляющей адаптивного иммунитета – он усиливает рост и дифференцировку Т-лимфоцитов и NK-клеток с высокоаффинными рецепторами одноименной специфичности, препятствует индукции толерантности к антигенам, в ряде случаев отменяя уже сформировавшуюся иммунную неответственность, активирует мононуклеарные фагоциты и улучшает процессы переработки и презентации антигенов. Интегральный результат действия ИЛ-2 заключается в формировании адекватной иммунореактивности в условиях специфической активации.

Ронколейкин использовали у 12 больных с рецидивирующим течением инфекции. В 9 случаях его давали в дозе 500 тыс. МЕ (детям до 5 лет) и 1 млн МЕ (детям старше 5 лет) двукратно с интервалом в 48 часов внутрь. В 3 случаях ронколейкин применяли подкожно в половинной дозе. Контрольную группу

Таблица 3

Продолжительность клинических симптомов псевдотуберкулеза у детей на фоне стандартной терапии и с использованием в комплексном лечении ронколейкина

Синдром	Продолжительность, дни	
	на фоне применения ронколейкина	на фоне стандартной терапии
Инттоксикационный синдром	7,6±1,8 ¹	14,3±2,1
Гастроэнтерит	5,1±1,8	7,2±2,6
Экзантема	4,7±1,1 ¹	10,6±2,7
Артралгии	6,4±1,3 ¹	13,7±3,2
Нодозная эритема	3,1±1,7 ¹	11,4±2,1
Полилимфаденопатия	9,4±4,1	12,9±3,8
Гепатомегалия	21,7±5,8	28,6±5,4
Изменения со стороны почек	7,3±2,4	11,8±3,6
Кардиопатия	21,5±4,3 ¹	36,4±5,2
Абдоминальный	5,4±1,9	7,2±2,3

¹ Разница статистически значима.

составили 20 больных с рецидивирующим течением болезни и получавших стандартную терапию.

Анализ полученных результатов показал, что у больных, получавших ронколейкин, достоверно сокращалась длительность периода интоксикации, быстрее исчезали сыпь и явления кардиопатии. Хотя сравнение остальных показателей не показало достоверного преимущества ронколейкина, клинический эффект был ощутимым (табл. 3). Отмечена хорошая переносимость препарата детьми, побочных эффектов не наблюдалось. Ни у одного больного, получавшего ронколейкин, повторных рецидивов не развилось, тогда как в контрольной группе повторная рецидивная волна зарегистрирована у 2 детей через 15 и 21 день после отмены антибактериальной терапии.

Таким образом, у больных псевдотуберкулезом регистрируется резко выраженная гиперцитокинемия с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, свидетельствующим о развитии иммунодефицитного состояния клеточного типа. Прогностическими признаками негладкого течения этого заболевания у детей служат увеличение в динамике патологического процесса уровня ИЛ-4 с резким падением ИФН-γ и ИЛ-2 на фоне низких значений ИЛ-8 на первой неделе болезни. Полученные результаты подтверждают эффективность применения ронколейкина в комплексном лечении рецидивирующего течения псевдотуберкулеза.

Литература

1. Беседнова Н.Н., Сомов Г.П. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2000. – № 2. – С. 52–55.
2. Бениова С.Н., Гордеев А.В., Малащенко В.Г., Седулина О.Ф. // *Педиатрия*. – 2001. – № 2. – С. 111–112.
3. Гордеев А.В. *Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз у детей (клиника, диагностика, вопросы па-*

тогенеза, лечение): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1986.

4. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Васякина Л.И. и др. // *Медицинская иммунология*. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 45–58.
5. Рябчук Ф.Н., Пирогова З.И. // *Гастробюллетень*. – 2000. – № 1–2. – С. 81.
6. Симбирцев А.С. // *Цитокины и воспаление*. – 2002. – С. 9–16.
7. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. *Псевдотуберкулез*. – М.: Медицина, 2001.
8. Carnoy C., Mullet C., Muller-Alouf H. et al. // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68, No. 5. – P. 2553–2559.
9. Eitel J, Dersch P. // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, No. 9. – P. 4880–4891.
10. Press N., Fyfe M., Bowie W., Kelly M. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33, No. 7. – P. 523–526.
11. Sansonetti P. // *Semin. Immunol.* – 2001. – Vol. 13, No. 6. – P. 381–390.
12. Schulte R., Autenrieth B. // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol. 66, No. 3. – P. 1216–1224.

Поступила в редакцию 16.06.06.

POSSIBLE DIRECTIONS OF IMMUNORECONSTITUTION OF RECURRENT YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

S.N. Beniova

Vladivostok State Medical University

Summary – With a view to establish the natural laws in changes of parameters of some cytokines (IL-2, IL-4, IL-8, IFN-γ) in children with Yersinia pseudotuberculosis infection in dependence of current of the disease 54 patients were examined. The obtained results revealed the hypercytokinemia with disorders of pro- and antiinflammatory pools of cytokines ratio, that proved the presence of cell-mediated immunodeficiency. The results of treatment of patients with recurrent infection by recombinant interleukin-2 (Roncoleukin) were discussed.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 61–63.

УДК 617.55-007.43-089.844

А.А. Григорюк, Ю.А. Кравцов, И.И. Матюшкин

ПРИМЕНЕНИЕ РАССАСЫВАЮЩЕГОСЯ ИМПЛАНТАТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ НАПОЛНИТЕЛЕМ В ХИРУРГИИ ГРЫЖ БРЮШНОЙ СТЕНКИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Владивостокский государственный медицинский университет,
ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН (г. Владивосток),
Городская клиническая больница № 4 (г. Владивосток),
Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток)

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, имплантат с лекарственным наполнителем.

Проблема хирургического лечения вентральных грыж до настоящего времени остается актуальной и далека от окончательного решения. Примером тому является большое количество оперативных методик, ни одна из которых не гарантирует отсутствия осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде, что явно не удовлетворяет клиницистов [1, 3, 4, 6–8, 11, 12, 14]. Основным принципом восстановительной хирургии передней брюшной стенки является использование тканей самого больного. Тем не менее не все виды аутопластики получили широкое распространение из-за их повышенной сложности, выраженного натяжения тканей, прорезывания швов, травматичности и длительности операции [2, 5, 9, 10].

При невозможности надежного укрепления стенок грыжевого отверстия с помощью местных тканей оправданно применение аллопластических материалов. Современные полимеры расширили показания к операции при больших дефектах брюшной стенки, что весьма существенно для больных и нередко возвращает их к трудовой деятельности.

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения больших и гигантских вентральных грыж за счет снижения количества местных воспалительных осложнений после укрепления швов мышечно-апоневротической пластики пленкой ЭСБ (элементы соединительные биосовместимые) с лекарственным наполнителем. В эксперименте – обосновать возможность применения ЭСБ-имплантата в хирургии брюшной стенки.

Пленка ЭСБ производства НПО «Экран» (г. Москва) создана на основе водорастворимого винильного азотсодержащего мономера и производного, содержащего сложноэфирную группировку. По характеристикам изготовителя рассасывание полимера с замещением его соединительной тканью происходит в течение 2–4 месяцев. Материал выпускается пластинками размерами 100×75 мм, толщиной $0,1 \pm 0,03$ мм,

имеет предел прочности на разрыв не менее 10 кг/см² и относительное удлинение при разрыве не менее 100%. В пленке содержится антимикробный препарат «Хиноксидин» в количестве $25 \pm 5\%$ (весовых), лекарство обеспечивает противовоспалительное воздействие в зоне повреждения в течение 12 суток и имеет маркировку «ЭСБАХ». Использование пленки на больных разрешено комиссией по общей хирургии и комитета по новой медицинской технике Минздрава СССР от 19.05.1985 г.

Для определения реакции ткани организма на ЭСБ-пленку было проведено экспериментальное исследование на 36 белых нелинейных крысах (срок наблюдения 6 месяцев). Модель вентральной грыжи создавали путем иссечения мышечно-апоневротического лоскута диаметром 1 см на передней брюшной стенке под тиопенталовым наркозом. На край образованного дефекта по окружности наносили тканевой рассасывающийся клей МК-7М, далее поверх укладывали ЭСБ-пленку, пропитанную хиноксидином. Кожу ушивали узловыми швами. Животных выводили из опыта на 1, 3, 5, 7, 9, 10, 11, 14, 30, 60, 90 и 180-е сутки с момента имплантации. Вырезали лоскут ткани, содержащий подкожную клетчатку, мышцы, имплантат и брюшину. После фиксации в формалине из препарата по стандартной методике готовились гистологические срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином. У всех крыс послеоперационная рана зажила первичным натяжением, местных осложнений в течение всего срока эксперимента не наблюдали.

По данным морфологического исследования в первые сутки вокруг имплантата развилась экссудативная реакция по типу асептического серозного воспаления с появлением полинуклеарных лейкоцитов и незначительного количества лимфоцитов. К 3-м суткам среди полинуклеаров и лимфоцитов регистрировалось большое количество фибробластов, что свидетельствовало о наступлении стадии продуктивного воспаления. К 5-м суткам в очаге формировалась молодая грануляционная ткань с множеством тонкостенных сосудов. К 7-м суткам число полинуклеарных лейкоцитов резко уменьшилось, а количество лимфоцитов увеличилось, что характерно для завершения воспалительного процесса. К 9-м суткам в очаге образовывалась нежная сеть коллагеновых волокон. К 10-м суткам при сохранении большого количества фибробластов в зоне имплантата также оставались макрофаги, моноциты, лимфоциты и эозинофилы, очевидно, как вариант реакции трансплантационного иммунитета. К 11-м суткам происходила коллагенизация межклеточного матрикса, появлялись сосуды пропульсивного типа. К 14-м суткам интерстициальная воспалительная инфильтрация (лимфоциты, макрофаги) значительно редуцировалась, появились многоядерные гигантские клетки типа инородных тел. К 30-м суткам, хотя и сохранялись некоторые признаки хронического воспаления,

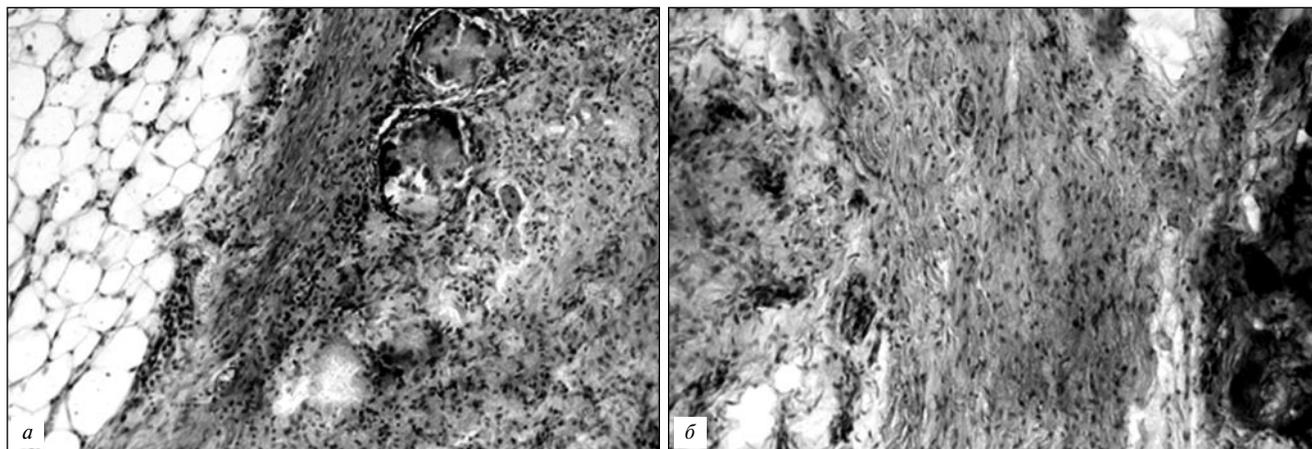


Рис. 1. Тканевая реакция в области аллотрансплантата.

а – 60-е сутки; *б* – 180-е сутки. Окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$. Пояснения в тексте.

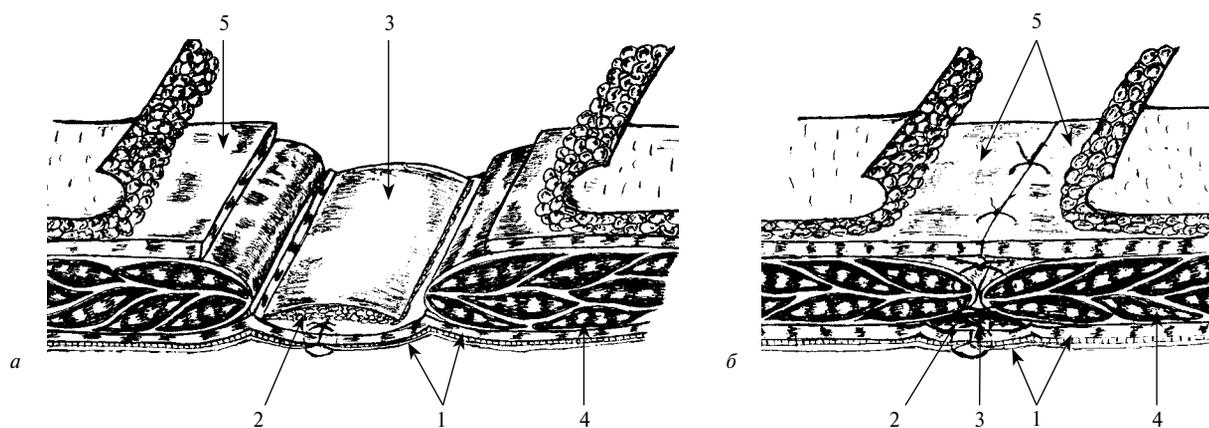


Рис. 2. Схема пластики передней брюшной стенки при большой послеоперационной вентральной грыже.

а – первый этап; *б* – второй этап: 1 – брюшина, поперечная фасция и апоневроз; 2 – тканевой клей МК-7М; 3 – имплантат ЭСБ; 4 – прямая мышца живота; 5 – передняя стенка влагалища прямой мышцы живота.

число клеточных форм уменьшилось, происходило запустевание сосудов, шел процесс уплотнения коллагеновых волокон. К 60-м суткам между волокнами соединительной ткани обнаруживались скопления многоядерных гигантских клеток типа инородных тел и единичные мононуклеары (рис. 1, а). К 90-м суткам наступила стадия окончательного разрешения воспалительной реакции с резким уменьшением числа клеточных форм, шел интенсивный процесс коллагенизации соединительной ткани. К 180-м суткам клеточная воспалительная инфильтрация практически не определялась, имплантат полностью замещался соединительной тканью, которая могла нести физическую нагрузку (рис. 1, б).

Проведенные экспериментальные исследования позволяют сделать вывод о том, что на начальных сроках приживления имплантата имеется асептическая воспалительная реакция тканей на его внедрение. В дальнейшем происходит замещение пленки плотной новообразованной соединительной тканью, по структуре подобной апоневрозу.

Изучены исходы герниопластики у 6 пациентов с использованием ЭСБ-пленки, оперированных в хирургическом отделении городской клинической

больницы № 4 и в отделении хирургии и детской хирургии Краевого клинического центра охраны материнства и детства. Возраст больных колебался от 13 до 59 лет. Из 6 оперированных с вентральными грыжами у 4 лиц грыжи были рецидивными. Согласно классификации В.Н. Янова [13], у 4 больных отмечалась грыжа больших размеров и у 2 – гигантская.

Среди пациентов было двое мужчин и четыре женщины. У всех больных присутствовали сопутствующие заболевания, преимущественно сердечно-сосудистой системы, ожирение II–III ст., спаечная болезнь.

Все операции проводили под эндотрахеальным наркозом. Герниопластику осуществляли двумя способами: Первый способ применяли при больших грыжах (4 пациента). После грыжесечения рассекали влагалища прямых мышц живота и накладывали первый ряд узловых швов, ушивая брюшину и края апоневроза. При этом за счет краев влагалища прямых мышц достигалось некоторое увеличение объема брюшной полости. Поверх всей линии швов приклеивали тканевым клеем МК-7М пленку ЭСБ (рис. 2, а). Прямые мышцы после мобилизации сближали

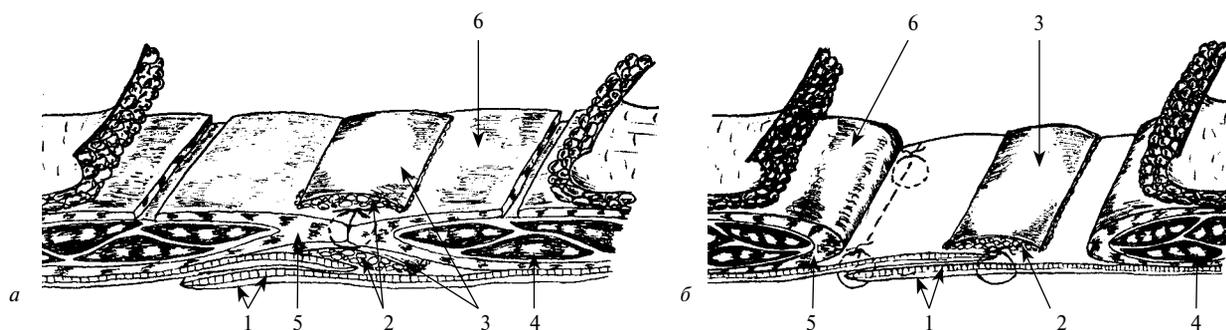


Рис. 3. Схема пластики передней брюшной стенки при гигантской послеоперационной вентральной грыже.

a – первый этап; *б* – второй этап: 1 – брюшина, поперечная фасция; 2 – тканевой клей МК-7М; 3 – имплантат ЭСБ; 4 – прямая мышца живота; 5 – апоневроз; 6 – передняя стенка влагалища прямой мышцы живота.

кетгутот над имплантатом. Третий слой швов формировали при сшивании наружного края рассеченного апоневроза (рис. 2, б). Таким образом, образовывали три ряда швов один над другим, а имплантат укладывался между первым и вторым слоями для укрепления швов.

Второй способ применяли при грыжесечении по поводу гигантских грыж (2 пациента). Пластику передней брюшной стенки выполняли с формированием дубликатуры из поперечной фасции и брюшины, шов накрывали имплантатом ЭСБ, подклеенным медицинским клеем МК-7М (рис. 3, а). Над имплантатом с умеренным натяжением после выполнения послабляющих разрезов на периферии влагалища прямой мышцы живота сшивали узловыми швами апоневроз «край в край», поверх шва наклеивали второй ряд пластинок ЭСБ (рис. 3, б). В подкожной клетчатке на 2–3 дня оставляли силиконовые дренажи.

После операции особое внимание уделяли стимуляции функции кишечника, профилактике легочно-сердечных расстройств и тромбоэмболических осложнений, а также осложнений заживления операционной раны. В раннем послеоперационном периоде у одного больного с ожирением II степени образовалась серома. Снят один шов, полость санирована, назначена магнитотерапия. Рана зажила вторичным натяжением. Отдаленные результаты изучены в сроки до 5 лет. Рецидива грыж не выявлено.

Таким образом, при реконструкции передней брюшной стенки ЭСБ-пленку можно рекомендовать для укрепления швов мышечно-апоневротической пластики после грыжесечения у больных с большими и гигантскими вентральными грыжами. Продолжительность биодеградации пленок составляет 4 месяца, такой срок замещения имплантата на соединительную ткань уменьшает риск его отторжения, а наличие антибактериальных добавок в структуре эндопротеза снижает вероятность ранних и поздних воспалительных осложнений, что является эффективной профилактикой рецидива грыж.

Литература

1. Белослудцев Д.Н. // *Вестник хирургии*. – 2000. – № 5. – С. 90–91.

2. Галимов О.В., Сендерович Е.И. // *Клин. хирургия*. – 1995. – № 7–8. – С. 51–52.
3. Гузеев А.И. // *Хирургия*. – 2004. – № 9. – С. 47–49.
4. Дерюгина М.С. // *Хирургия*. – 2001. – № 3. – С. 52–54.
5. Ежелев В.Ф., Иващенко В.В. // *Клин. хирургия*. – 1998. – № 2. – С. 47.
6. Ермолов А.С., Алексеев А.К., Упырев А.А. и др. // *Хирургия*. – 2005. – № 8. – С. 16–21.
7. Жебровский В.В. *Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости*. – Симферополь: КГМУ, 2000.
8. Натрошвили Г.С., Гобеджишвили Т.К., Богдасаров Г.М. // *Хирургия*. – 2002. – № 10. – С. 37–38.
9. Столяров Е.А., Грачев Б.Д. // *Хирургия*. – 1996. – № 6. – С. 49–52.
10. Тоскин К.Д., Жебровский В.В., Алтрайде Г. и др. // *Клин. хирургия*. – 1993. – № 2. – С. 9–10.
11. Федоров В.Д., Адамян А.А., Гогия Б.Ш. // *Хирургия*. – 2000. – № 1. – С. 11–14.
12. Ягудин М.К. // *Хирургия*. – 2003. – № 11. – С. 54–60.
13. Янов В.Н. *Аутодермальная пластика больших и гигантских послеоперационных и пупочных грыж: автореф. дис. ... докт. мед. наук*. – М., 1978.
14. Deysine M., Grimson R., Soroff H.S. // *Ann. J. Surg.* – 1987. – Vol. 153, No. 4. – P. 387–391.

Поступила в редакцию 22.05.06.

APPLICATION OF THE RESOLVING IMPLANTAT WITH MEDICATION INSIDE IN SURGERY OF HERNIAS: EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH

A.A. Grigoryuk, Yu.A. Kravtsov, I.I. Matyushkin
Vladivostok state medical university, Far-Eastern branch of the Scientific Center of medical ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, City Hospital No. 4, Regional Center of Mother and Child (Vladivostok)

Summary – Experimental work on 36 white nonlinear rats at whom defect in a belly wall closed with ECBIC film (connecting element, bio-compatible, impregnated by chinoxidine) is done. The analysis of the received results allows to conclude that on initial terms of implantat healing there is aseptic inflammatory reaction of tissue to its introduction with the subsequent replacement by a dense connecting tissue on structure similar to aponeurosis. Surgery was done to 6 patients with hernias. The long-term follow-up results are investigated in 5 years, relapse of hernias is not revealed.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 64–66.

УДК 616.716.8+617.52]-002.3-089-084-053.2

*Ю.В. Феохтистова, Е.А. Поддубный, М.В. Калинина,
М.А. Васильцова, С.Ю. Фиголь, И.В. Сулла,
Е.Г. Ефимова*

ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ В ОРТОПЕДИИ И ЧЕЛЮСТНО- ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ У ДЕТЕЙ

Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток),
ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО
РАМН (г. Владивосток)

Ключевые слова: антибиотикопрофилактика, детская хирургия, факторы риска осложнений.

Раневая инфекция остается одной из наиболее частых причин послеоперационных осложнений. По данным официальной статистики, госпитальные инфекции возникают у 2–30% больных, а летальность при различных нозологиях на фоне антибактериальной терапии здесь колеблется от 3,5 до 60%, достигая при генерализованных формах такого же уровня, как и в доантибиотиковую эру [4, 7, 8]. В литературе достаточно широко представлены протоколы антибактериальной защиты при различных хирургических вмешательствах у взрослых. Однако единого мнения о длительности введения антибиотиков нет. Аналогичная ситуация сложилась и в педиатрической практике, где до настоящего момента отсутствуют протоколы и стандарты антибиотикопрофилактики при различных типах хирургической патологии. Последнее обстоятельство препятствует рационализации лечения, приводя к развитию послеоперационных инфекционных и неинфекционных осложнений. В большинстве случаев на сегодняшний день педиатрические рекомендации экстраполированы с данных, полученных для взрослых пациентов [1, 2].

Современная детская хирургия имеет дело с различными патологическими процессами. Особого внимания заслуживают челюстно-лицевая и ортопедическая хирургическая нозология ввиду того, что пороки развития ротоглотки составляют до 7,5% среди всех пороков новорожденных, а ортопедия является одним из приоритетных направлений современной хирургии. Однако вопрос антибактериальной защиты у данной категории пациентов практически не изучен. Таким образом, проблема показаний, противопоказаний, стандартов и длительности антибиотикопрофилактики при различных хирургических заболеваниях у детей до конца не решена.

В отделении детской хирургии Краевого клинического центра охраны материнства и детства за 2002–2006 гг. наблюдался 141 ребенок в возрасте от 9 месяцев до 17 лет с показаниями к плановому хирургическому лечению по поводу ортопедической и

челюстно-лицевой патологии. Группу сравнения составили 132 ребенка с аналогичной патологией, находившиеся в том же отделении на плановом оперативном лечении в 2000–2001 гг. и получавшие курсы антибактериальной терапии в течение 5 дней и более.

Согласно классификации общехирургических вмешательств, предложенной В.К. Гостишевым [3], все хирургические операции у детей обеих групп были разделены на две подгруппы: «чистые» (плановые ортопедические операции) и «условно чистые» (плановые операции на ротоглотке). Учитывая это, больных каждой группы (основной и контрольной) в зависимости от типа операции разделили на две подгруппы: А – с «чистыми» ортопедическими операциями (в основной группе – 76, в группе сравнения – 72), Б – с «условно чистыми» оперативными вмешательствами (в основной группе – 65, в группе сравнения – 60). Таким образом, соотношение больных, которым выполнены различные типы операций, в основной и контрольной группах было практически одинаковым. При выборе препаратов для антибактериальной защиты мы руководствовались критериями, предложенными А.Е. Гуляевым и С.В. Лохвинским [4].

Для оценки индивидуальных анамнестических и клинических особенностей было проведено комплексное обследование детей, включавшее гигиенические, лабораторные и микробиологические методы. При разработке протокола антибактериальной защиты использовался алгоритм, предложенный Ю.Ф. Исаковым и Н.В. Белобородовой [6], в который мы внесли дополнения с учетом особенностей оперативных вмешательств. Анализ клинической эффективности режимов периоперационной антибиотикопрофилактики проводился после окончания исследования в соответствии с Европейскими правилами клинической оценки антиинфекционных препаратов (ESCMID) [5]. Оценка течения послеоперационного периода у детей обеих групп проводили на 2-е и 7-е сутки после оперативного вмешательства. Дополнительно при ортопедических вмешательствах в моменты разреза и ушивания раны определялась концентрация свободного (не связанного с белками) антибиотика в сыворотке крови методом распределительной высокоэффективной жидкостной хроматографии в обращенно-фазовом режиме на жидкостном хроматографе LC-10Avp Shimadzu (Япония) [10].

Анализ факторов риска развития послеоперационных гнойных осложнений, имевших связь с соматическим состоянием, и в основной группе, и в группе сравнения показал, что среди обследованных пациентов практически каждый второй имел хронические очаги инфекции, почти у каждого пятого регистрировались нарушения питания, а каждого четвертого следовало отнести к группе часто болеющих детей. Статистически достоверных различий по всем факторам между группами нами не выявлено (табл. 1).

Нельзя не отметить, что при каждом виде хирургической патологии зачастую преобладали те или

Таблица 1

Структура соматических факторов риска у детей с ортопедической и челюстно-лицевой патологией

Факторы риска	Группа			
	основная (n=141)		контрольная (n=132)	
	абс.	%	абс.	%
Хронические ЛОР-заболевания	75	51,7±4,2	61	46,2±4,3
Заболевания желудочно-кишечного тракта	8	5,7±1,7	4	3,0±1,4
Инфекции мочевыводящих путей вне обострения	11	7,8±2,2	8	6,0±2,1
Часто болеющие дети	38	26,9±3,7	33	25,0±3,6
Дефицит массы тела	28	19,8±3,3	25	18,9±3,4
Ожирение	3	2,1±1,1	3	2,3±1,1
Атопический дерматит	17	12,0±2,6	11	8,3±2,4
Возраст менее 3 лет	21	14,8±2,9	16	12,1±2,8
Отягощенный антибактериальный анамнез	78	55,3±4,2	64	48,3±4,3
Госпитализации в анамнезе	50	35,5±4,0	48	36,4±4,2

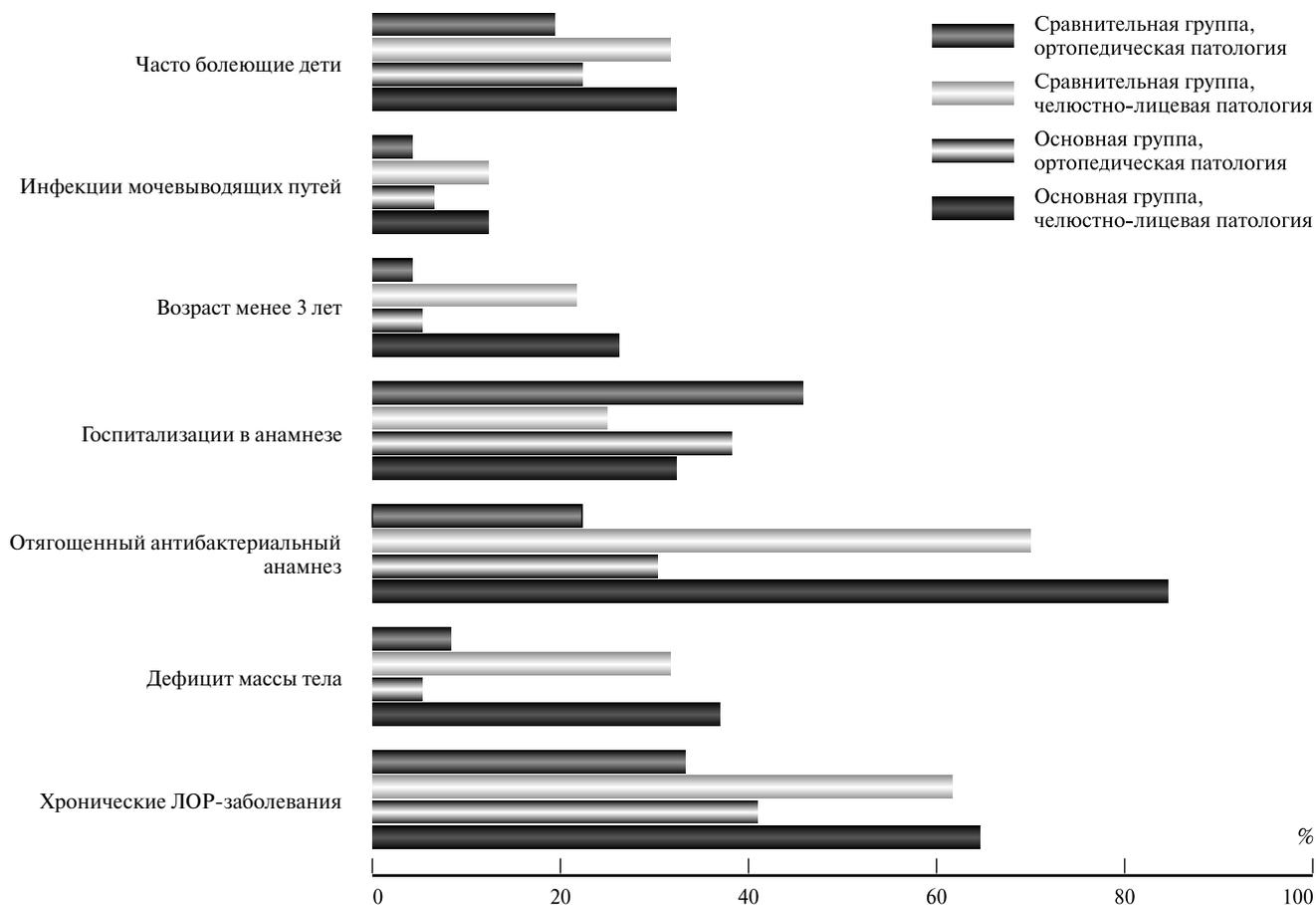


Рис. 1. Соматические факторы риска у детей с ортопедической и челюстно-лицевой патологией.

инные анамнестические факторы риска. У детей с пороками развития ротоглотки по сравнению с ортопедическими больными чаще встречались дефицит массы тела и хронические ЛОР-заболевания. Как правило, это были дети раннего возраста (рис. 1). Среди интраоперационных факторов риска особого внимания заслуживали применение инородных материалов, длительные по времени (два часа и более)

операции, повышенная кровопотеря. Несмотря на то что достоверные межгрупповые различия выявлены не были, у ортопедических больных степень интраоперационного риска была в 2–3 раза выше, чем у детей с пороками развития ротоглотки (рис. 2).

Таким образом, большинство обследованных имели сочетание соматических и интраоперационных факторов риска развития послеоперационных

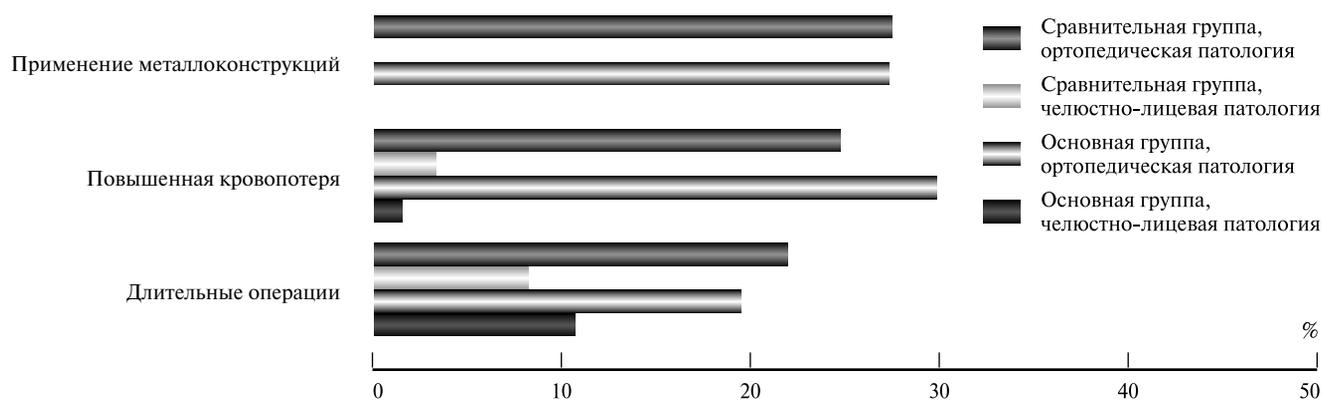


Рис. 2. Интраоперационные факторы риска у детей с ортопедической и челюстно-лицевой патологией.

гнозных осложнений. Причем у большей их части как в основной ($74,5 \pm 3,6\%$), так и в группе сравнения ($68,2 \pm 4,1\%$) имело место сочетание двух и более факторов. По совокупности факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений статистически значимых различий между группами не выявлено.

Результат микробиологического исследования пациентов основной группы с условно-чистыми ранами показал, что в $67,9\%$ случаев получен рост микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), которая была в 87% случаев чувствительна к применяемым антибиотикам (цефазолин, амоксициллин, цефотаксим, цефтриаксон). У одного ребенка из зева выделен *Proteus mirabilis*, еще у одного — *Moraxella*, чувствительные к цефотаксиму, цефтриаксону, амоксиклаву и ципрофлоксацину. При бактериоскопии бактериальная обсемененность выявлена у 80% обследованных детей.

В основной группе антибактериальные препараты для периоперационной профилактики и продолжительность их введения были определены с учетом типа хирургического вмешательства и характера факторов риска. Учитывались активность антибиотика в отношении основных возбудителей, степень его проникновения в ткани, период полувыведения, достаточный для проведения операции. Суточная доза рассчитывалась на килограмм массы тела в соответствии с рекомендациями производителя (максимальная доза). Первое введение осуществлялось за 30 мин до начала операции внутривенно в объеме терапевтической разовой возрастной дозы. Кратность введения зависела от периода полувыведения препарата и продолжительности операции, объема кровопотери и объема инфузии. Курс антибактериальной защиты рассчитывался по сумме баллов в зависимости от степени травматичности операции и нутритивного статуса ребенка в соответствии с отработанными алгоритмами.

Так, в основной группе у детей с ортопедической патологией («чистые» операции) только 21 из 76 больных не имели типичных соматических факторов риска развития инфекции и у 13 из них имелись только интраоперационные факторы, а сами оперативные вмешательства были отнесены к малотравматичным (I степень риска). Это соответствовало, согласно ука-

занной шкале оценки, 3 баллам. Этим детям для антибиотикопрофилактики был выбран цефазолин в режиме однократного введения. Концентрация в сыворотке крови на момент разреза составила $59\text{--}61$ мкг/мл, что превышало минимальную пороговую концентрацию в 3,9 раза.

У остальных пациентов из этой подгруппы (55 человек) зарегистрировано сочетание соматических, интраоперационных и госпитальных факторов риска, отягощенный антибактериальный анамнез, операции были травматичнее, что соответствовало 4 баллам и более. Несмотря на «чистый» тип хирургического вмешательства, этим детям периоперационно назначались цефуроксим или цефтриаксон (при продолжительных операциях). Мониторинг концентрации цефтриаксона в сыворотке крови обосновывал дополнительное введение антибиотика при массивной кровопотере, инфузии плазмозамещающих растворов.

56 детям с челюстно-лицевой патологией («условно чистые» операции), где имелся высокий риск смешанной инфекции, в том числе анаэробной, для профилактики применялся амоксициллин/клавуланат в виде ступенчатой схемы. У 9 пациентов, имевших в анамнезе аллергические реакции на антибиотики пенициллинового ряда, с целью профилактики использовался цефтриаксон. Режим антибактериальной защиты зависел от суммы баллов (4–8).

Ретроспективный анализ историй болезни показал, что пациентам группы сравнения (ортопедические больные и дети с пороками развития ротоглотки) в послеоперационном периоде был проведен профилактический курс антибиотикотерапии длительностью до 7–10 дней. Средняя продолжительность антибактериальной защиты в основной группе составила у детей подгруппы А — $1,74 \pm 0,21$, а у детей подгруппы Б — $3,1 \pm 0,69$ суток. В группе контроля длительность курса антибактериальной терапии в среднем составила $4,59 \pm 0,24$ суток при «чистых» (подгруппа А) и $6,0 \pm 0,89$ суток при «условно чистых» операциях (подгруппа Б). Из них только в $21,1 \pm 4,25\%$ случаев антибиотик вводился перед операцией.

Анализ клинической эффективности антибактериальной защиты показал, что у детей основной группы, получавших индивидуально подобранную

антибиотикопрофилактику с обязательным предоперационным введением антибиотика, количество послеоперационных инфекционных осложнений снизилось на 2,3% по сравнению с группой сравнения. Послеоперационные гнойные осложнения зарегистрированы у одного пациента (0,7%) основной группы, прооперированного по поводу полной расщелины твердого и мягкого неба («условно чистая» операция) на фоне отягощенного соматического фона и антибактериального анамнеза, и у четырех детей (3,0%) из группы сравнения (2 случая — у детей с ортопедической патологией и 2 — при пороках развития ротоглотки). Причем всем им антибиотик был подключен только в послеоперационном периоде. Таким образом, при «чистых» операциях у детей основной группы послеоперационных осложнений не отмечено, в отличие от них у детей сравниваемой группы осложнения зарегистрированы в 2,8% случаев (допустимый риск 1–3%). При «условно чистых» операциях в основной группе осложнения возникли в 0,7% наблюдений соответственно, а в группе сравнения — в 3,3% (допустимый риск 7–9%). Полученные данные продемонстрировали, что число послеоперационных инфекционных осложнений у детей, получивших дифференцированно подобранную антибактериальную защиту, не превышало допустимого риска при «чистом» и «условно чистом» типах хирургических вмешательств [3, 4, 8].

У 32 детей контрольной группы (24,2%) осложнения носили неинфекционный характер. Так, здесь (за исключением одного случая аллергической реакции на введение антибиотика) развились побочные реакции в виде диспептического синдрома и тошноты. В основной группе количество неинфекционных осложнений оказалось значительно ниже — 3 случая (2,1%) диспептического синдрома.

Анализ качества антибиотикопрофилактики подтвердил эффективность и безопасность используемых нами антибиотиков. Модифицированные и отработанные на практике алгоритмы позволяли рассчитывать дозу и длительность антибактериальной защиты у ортопедических больных и у детей с челюстно-лицевой патологией. Фармакокинетическое исследование показало, что при расчете дозы для периоперационной профилактики необходимо ориентироваться на максимальную суточную дозу. При продолжительных вмешательствах (более двух часов) с массивной кровопотерей и большим объемом инфузии необходимо дополнительное введение препарата во время операции для поддержания его концентрации в плазме крови. Адекватно подобранные курсы антибиотиков с учетом совокупности факторов риска послеоперационных осложнений позволили предупредить развитие послеоперационной раневой инфекции у этих детей, сократить продолжительность введения антибактериальных препаратов и снизить количество послеоперационных инфекционных осложнений более чем на 0,25%, что, согласно

данным фармакоэкономических исследований, проведенных В.А. Albers et al. [9], позволяет говорить о клинической состоятельности выбранного метода. Практически полное отсутствие в основной группе побочных эффектов от антибактериальных препаратов и значительное снижение экономических затрат (в 2,8 раза) подчеркивают преимущество внедренного метода дифференцированного подхода к антибактериальной защите в детской хирургической практике перед традиционными курсами профилактической антибиотикотерапии в послеоперационном периоде.

Литература

1. Белобородова Н.В. // *Детская хирургия*. — 1997. — № 1. — С. 17–23.
2. Белобородова Н.В. // *Детская хирургия*. — 1999. — № 4. — С. 6–9.
3. Гостищев В.К., Омеляновский В.В. // *Хирургия*. — 1997. — № 8. — С. 11–15.
4. Гуляев А.Е., Лохвинский С.В., Ширинский В.Г. *Антибиотикопрофилактика в хирургии*. — М.: Трианда-Х, 2004.
5. *Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств / под ред. Jr.T.R. Veat, D.N. Gilbert, C.M. Kunin*. — Смоленск: Аминпресс, 1996.
6. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. *Сенсус у детей*. — М.: Издатель Мокеев, 2001.
7. *Руководство по инфекционному контролю в стационаре (ISID) / под ред. Р. Венцеля, Т. Бревеля, Ж.П. Бутцлера*. — Смоленск: МАКМАХ, 2003.
8. Яковлев, В.П., Яковлев С.В. *Рациональная антимикробная фармакотерапия*. — М.: Литера, 2002.
9. Albers B.A., Patka P., Haarman H.J., Kostense P.J. // *Abteilung Chirurgie Traumatologie*. — 1994. — Vol. 97, No. 12. — P. 625–628.
10. Kohlhepp J.S., Gilbert N.D., Leggett J.E. // *Antimicrob. Agents and Chemother.* — 1998. — Vol. 42, No. 9. — P. 2259–2261

Поступила в редакцию 16.05.06.

PROPHYLAXIS OF PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS AT RECONSTRUCTIVE SURGERY IN ORTHOPEDY AND MAXILLOFACIAL SURGERY IN CHILDREN

Yu.V. Feoktistov, E.A. Poddubny, M.V. Kalitina et al. Regional Center of Mother and Child (Vladivostok), Far-Eastern branch of the Scientific Center of medical ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok)

Summary — Authors analyzed 273 cases in the age of 9 months — 17 years with an orthopedic and maxillofacial pathology for the risk factors of development of postoperative infectious complications. The found risk factors were used for improvement of approaches to perioperative antibiotic prophylaxis. For an additional estimation of quality of antibiotic prophylaxis the pharmacokinetic researches of used antibiotics (cephasolin, cefuroxim, ceftriaxone) are done. On the basis of the received data the algorithms of the differentiated approach to antibiotic prophylaxis at children with orthopedic and a maxillofacial pathology are developed.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 67–70.

УДК 618.1-006-089-06-085.37

Т.С. Запорожец, Т.Л. Грицюк, Н.Н. Беседнова

ПРИМЕНЕНИЕ ТИНРОСТИМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток),
Приморский краевой онкологический диспансер (г. Владивосток)

Ключевые слова: тинростим, онкогинекология, иммунный статус.

Многочисленные исследования свидетельствуют о сопряженности опухолевого процесса с нарушениями в иммунной системе больного, проявляющимися изменением как количественного состава основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, так и их функциональной активности [4, 6, 8]. В этой связи онкологические больные составляют одну из наиболее вероятных групп риска послеоперационных осложнений. В онкогинекологии хирургические вмешательства являются главным этапом лечения у подавляющего большинства больных. В свою очередь в структуре онкогинекологических операций расширенные вмешательства составляют около 50% [2]. Подобные операции сопровождаются массивным повреждением тканей, значительной кровопотерей, вследствие чего возникает большое число послеоперационных осложнений. Развитие вторичной иммунологической недостаточности, усугубляющейся в ситуациях, связанных с хирургическими операциями, диктует необходимость применения иммуностимулирующих веществ в комплексе профилактики и лечения осложнений у онкологических больных.

К сожалению, на практике у большинства пациентов с онкогинекологическими заболеваниями в комплексе лечебных мероприятий иммунокоррекция не применяется. И хотя в последнее время иммунокорригирующие средства в других областях медицины широко используются в клинической практике, следует признать, что внимания, уделяемого иммунной реабилитации данных пациенток, явно недостаточно.

Целью настоящей работы было обоснование возможности применения биологически активной добавки «Тинростим»¹ в комплексе предоперационной подготовки и лечения инфекционно-воспалительных осложнений послеоперационных вмешательств у онкогинекологических больных. Критерием эффективности тинростима являлась нормализация иммунологических показателей.

При выполнении работы был проведен клинико-иммунологический мониторинг состояния 40 пациентов с онкогинекологической патологией без осложнений после оперативного вмешательства и 40 женщин с развившимися после оперативного вмешательства осложнениями. Все больные были разделены на 4 группы по 20 человек в каждой. Больные 1-й контрольной группы получали только базовую терапию. В 1-ю опытную группу вошли лица, получавшие в составе базовой терапии биологически активную добавку «Тинростим». 2-ю контрольную группу сформировали пациенты с осложнениями после оперативного вмешательства, не получавшие тинростим в комплексе лечения. Во 2-ю опытную группу вошли женщины, которые в комплексе послеоперационного лечения получали тинростим.

Средний возраст пациентов, взятых в исследование, составил $56,3 \pm 1,6$ года. Возрастная структура больных опытных и контрольных групп была практически одинаковой. У всех женщин был верифицирован рак яичников и рак эндометрия I–III стадий. Основным осложнением оперативного вмешательства была серома, реже встречались гематома послеоперационной раны, расхождение швов, нагноение раны, культит.

Фенотип лимфоцитов крови доноров и больных определяли в соответствии с рекомендациями А.А. Тотоляна [5]. Фагоцитарный показатель и фагоцитарное число нейтрофилов вычисляли по В.М. Берману и Е.М. Славской [1]. Иммуноглобулины (IgA, IgM и IgG) определяли методом простой радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических стандартных сывороток [7]. Иммунологические показатели исследовали до начала и после окончания приема тинростима, в контрольных группах – в соответствующие сроки проведения базовой терапии, с учетом нормальных возрастных значений иммунологических параметров. Для определения последних использовали кровь 20 доноров, полученную из краевой станции переливания крови (табл. 1).

Таблица 1
Иммунологические показатели здоровых доноров

Показатель	Абсолютные и относительные значения
Лейкоцитоз	$5,6 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$
Нейтрофилы п/я	$0,09 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л} - 1,6 \pm 0,4\%$
Лимфоциты	$1,7 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л} - 29,8 \pm 1,6\%$
CD3 ⁺	$1,10 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л} - 62,2 \pm 1,6\%$
CD4 ⁺	$0,70 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л} - 38,8 \pm 1,7\%$
CD8 ⁺	$0,44 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л} - 26,4 \pm 2,4$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$1,50 \pm 0,09$
CD20 ⁺	$0,20 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л} - 12,3 \pm 1,0\%$
CD16 ⁺	$0,20 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л} - 13,2 \pm 2,6\%$
CD25 ⁺	$0,04 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л} - 2,4 \pm 0,62\%$
Фагоцитарный показатель	$63,6 \pm 5,7\%$
Фагоцитарное число	$5,4 \pm 0,5$ условных единиц
IgM	$1,30 \pm 0,03$ г/л
IgG	$10,10 \pm 0,18$ г/л
IgA	$1,80 \pm 0,04$ г/л

¹ Регистрационное удостоверение Госсанэпиднадзора РФ № 77.99.04.928.Б.000663.08.03 от 29.08.2003 г. Метод получения тинростима защищен патентом РФ № 2105504 от 27.02.1998 г.

Определение собственного эффекта иммуномодулятора проводили в соответствии с рекомендациями А.М. Земскова и др. [3]. Все полученные материалы подвергали статистической обработке с помощью пакета программы Statistica 5.0.

У больных 1-й контрольной и 1-й опытной групп до операции абсолютное количество лейкоцитов крови находилось в пределах вариабельности нормальных значений (табл. 2). У женщин с осложнениями послеоперационного периода до начала приема тинростима наблюдался лейкоцитоз. Относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов также было увеличено по сравнению с показателем в группе здоровых доноров (табл. 3).

В динамике послеоперационного периода у больных контрольной группы сохранялся лейкоцитоз и сдвиг нейтрофильной формулы влево, в то время как у женщин, получавших тинростим, количество лейкоцитов нормализовалось.

Изучение иммунологических показателей крови выявило у большей части пациентов 1-й контрольной группы односторонние отклонения от нормальных значений: снижение относительного содержания CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, усиление экспрессии активационных антигенов (CD25⁺) и увеличение относительного содержания CD20⁺-лимфоцитов, что, вероятно, отражало реакцию иммунной системы на активный опухолевый процесс. Относительное содержание CD16⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, а также фа-

гоцитарный показатель находились в пределах вариабельности нормальных значений, способность нейтрофилов поглощать микроорганизмы была снижена (табл. 2).

Анализ иммунологических показателей после оперативного лечения выявил следующие изменения: в 1-й контрольной группе на фоне нейтрофильного лейкоцитоза снизились относительное содержание CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов и фагоцитарный показатель нейтрофилов. Динамики остальных параметров иммунитета, а также биохимических и гематологических лабораторных показателей отмечено не было. В группе, где пациенткам на фоне стандартной терапии назначали тинростим, наблюдалась нормализация иммунологических параметров. Отмечено статистически значимое увеличение фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа нейтрофилов (табл. 3).

У больных с послеоперационными осложнениями, не получавших биологически активную добавку (2-я контрольная группа), параметры Т-клеточного звена иммунитета характеризовались нарастающей депрессией (табл. 3). Включение в комплексную терапию тинростима (2-я опытная группа) сопровождалось нормализацией иммунологических параметров: увеличивалось относительное содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- и CD16⁺-лимфоцитов. Также отмечено статистически значимое увеличение фагоцитарного показателя и фагоцитарного числа нейтрофилов. Динамики

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у онкогинекологических больных при профилактическом назначении тинростима ($M \pm m$)

Показатель	Единица измерения	1-я контрольная группа		1-я опытная группа	
		до операции	после операции	до операции	после операции
Лейкоциты	10 ⁹ /л	6,9±0,4	10,5±1,6 ¹	6,9±0,08	10,9±0,2 ¹
Нейтрофилы п/я	%	7,2±1,1	10,6±1,2 ¹	6,9±1,1	10,2±1,7 ¹
Нейтрофилы с/я	%	56,9±2,8	64,0±2,2 ¹	60,2±3,1	59,3±2,7
Лимфоциты	%	31,8±3,8	24,6±2,6 ¹	29,1±0,9	23,4±3,7
CD3 ⁺ -лимфоциты	10 ⁹ /л	1,9±0,2	2,3±0,2	2,0±0,24	1,9±0,03
	%	55,9±2,2	52,4±1,8 ¹	58,2±2,0	63,9±1,9 ¹
CD4 ⁺ -лимфоциты	10 ⁹ /л	1,1±0,1	1,2±0,3	1,2±0,2	1,2±0,12
	%	33,7±1,2	29,5±1,1 ¹	32,7±2,2	38,8±2,0 ¹
CD8 ⁺ -лимфоциты	10 ⁹ /л	0,6±0,08	0,7±0,06	0,7±0,05	0,7±0,03
	%	21,1±1,0	22,2±1,4	22,0±1,3	23,2±0,7
CD20 ⁺ -лимфоциты	10 ⁹ /л	0,39±0,05	0,5±0,05	0,4±0,04	0,4±0,03
	%	19,0±0,7	18,6±0,9	17,8±1,9	18,0±1,7
CD16 ⁺ -лимфоциты	10 ⁹ /л	0,36±0,02	0,42±0,03	0,35±0,06	0,34±0,04
	%	11,7±1,4	13,9±1,9	10,8±1,1	15,3±1,2 ¹
CD25 ⁺ -лимфоциты	10 ⁹ /л	0,22±0,02	0,31±0,02 ¹	0,21±0,04	0,29±0,05
	%	12,0±1,2	12,3±1,3	10,8±1,5	11,8±1,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,66	1,69	1,73	1,65

¹ Разница между показателями до и после операции статистически значима.

Таблица 3

Показатели иммунного статуса у онкогинекологических больных с послеоперационными осложнениями до и после назначения тинростима ($M \pm m$)

Показатель	Единицы измерения	2-я контрольная группа		2-я опытная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	$12,6 \pm 2,6$	$10,9 \pm 3,2$	$9,4 \pm 0,9$	$7,7 \pm 0,8$
Нейтрофилы п/я	%	$7,9 \pm 1,0$	$11,1 \pm 1,3^1$	$8,1 \pm 1,3$	$8,8 \pm 1,1$
Нейтрофилы с/я	%	$62,3 \pm 3,0$	$64,8 \pm 2,7$	$61,3 \pm 2,3$	$59,8 \pm 3,5$
Лимфоциты	%	$22,6 \pm 3,6$	$19,8 \pm 3,5$	$25,4 \pm 3,4$	$26,6 \pm 3,3$
CD3+-лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$2,8 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,3$
	%	$53,8 \pm 2,6$	$50,6 \pm 2,5$	$55,4 \pm 1,4$	$64,7 \pm 1,2^1$
CD4+-лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$1,5 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,15^1$	$1,1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$
	%	$32,1 \pm 1,0$	$27,8 \pm 0,9^1$	$32,8 \pm 1,7$	$38,2 \pm 0,9^1$
CD8+-лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$0,9 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1^1$	$0,6 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,17^1$
	%	$22,0 \pm 1,1$	$20,5 \pm 1,1$	$23,5 \pm 1,1$	$26,2 \pm 0,8^1$
CD20+-лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$0,6 \pm 0,18$	$0,5 \pm 0,13$	$0,5 \pm 0,11$	$0,5 \pm 0,1$
	%	$16,0 \pm 0,9$	$14,3 \pm 0,9$	$17,0 \pm 1,7$	$20,6 \pm 1,1^1$
CD16+-лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$0,4 \pm 0,08$	$0,5 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,06$	$0,4 \pm 0,08$
	%	$12,0 \pm 2,9$	$11,0 \pm 2,0$	$12,4 \pm 1,1$	$16,9 \pm 1,2^1$
CD25+-лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$0,3 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,01$	$0,6 \pm 0,07$	$0,8 \pm 0,07^1$
	%	$14,9 \pm 1,3$	$14,0 \pm 1,0$	$14,4 \pm 1,1$	$13,9 \pm 1,2$
CD4+/CD8+		1,51	1,37	1,64	1,46

¹ Разница между показателями до и после лечения статистически значима.

биохимических и гематологических лабораторных показателей зарегистрировано не было (табл. 3).

Собственный эффект тинростима, оцененный по формуле А.М. Земскова [3], составил в 1-й и 2-й опытных группах соответственно: для CD3+-лимфоцитов – 23 и 30%, для CD4+-лимфоцитов – 26 и 32%, для CD8+-лимфоцитов – 5 и 25%, для фагоцитарного показателя нейтрофилов – 16 и 17%, для фагоцитарного числа нейтрофилов – 22 и 58%.

Приведенные материалы позволяют считать, что наиболее информативными иммунологическими маркерами инфекционно-воспалительных осложнений операционных вмешательств у онкогинекологических больных являются относительное содержание CD4+-лимфоцитов, фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя нейтрофилов, позволяющие мониторировать течение и тяжесть этих заболеваний, а также оценивать эффективность тинростима в лечебных и профилактических мероприятиях.

Литература

1. Берман В.М., Славская Е.М. // Журн. микробиол. – 1965. – № 3. – С. 8–13.
2. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 18. – С. 15–19.
3. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция. – М.: Наука. – 1994.
4. Лихованцева, В.Г., Слепова О.С., Бровкина А.Ф. // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 25–26.
5. Толоян А.А. // Иммунология. – 1999. – № 12. – С. 75–108.
6. Тугуз А.Р. Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкогинекологических больных: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2002.
7. Manchini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. // Immunochimistry. – 1965. – Vol. 2, No. 3. – P. 235–254.
8. Nowak M., Szpakowsky V., Malinowski A. et al. Serum cytokines in patients with ovarian cysts // Gynecol. Pol. – 2001. – Vol. 72, No. 12A. – P.1444–1448.

Поступила в редакцию 16.06.06.

USE OF TINROSTIM FOR CORRECTION OF IMMUNE CHANGES AT ONCO-GYNECOLOGY PATIENTS WITH SURGICAL COMPLICATIONS

T.S. Zaporozhets, T.L. Gritsyuk, N.N. Besednova

Scientific Center of Epidemiology and microbiology Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Regional Marine oncological clinic (Vladivostok)

Summary – The materials proving expediency of use of biologically active additive «Tinrostim» at a stage of preoperative care and in case of development of postoperative complications at onco-gynecologic patients for prophylaxis and correction of immune system changes are shown. The most informative are determined immune markers of postoperative complications allowing monitoring the severity of complications (level of CD4 +-lymphocytes, phagocytes parameter and phagocytes number of neutrophils) and to estimate the efficiency tinrostim in treatment and prophylaxis.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 71–73.

УДК 616.517-085.739

С.Е. Фоменко, Н.Ф. Кушнерова, В.Г. Спрыгин

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН (г. Владивосток)

Ключевые слова: псориаз, липиды, антиоксидантная активность, калифен.

Псориаз – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым страдает в среднем 2,5% населения [2]. Длительное, упорное течение болезни, а также увеличение в последние годы числа наиболее тяжелых форм, не поддающихся обычным методам лечения, определили необходимость проведения комплексной терапии и поиска новых возможностей в лечении псориаза. Рядом авторов при изучении биохимических механизмов в развитии псориаза выявлена роль мембранодестабилизирующих факторов [5]. На ранних этапах патологического процесса происходит нарушение структуры и функции мембранных комплексов клеток. Немаловажную роль в этом играют процессы перекисного окисления липидов, активация которых выявлена как в сыворотке крови, так и в коже больных. Продукты перекисного окисления липидов регулируют пролиферацию клеток и проницаемость клеточных мембран [8]. Известно, что строение и функции последних напрямую зависят от уровня липидов и фосфолипидов. У больных как с легким, так и с тяжелым течением псориаза выявлено повышение содержания в сыворотке крови таких продуктов липидного обмена, как холестерин, триацилглицерины, неэтерифицированные жирные кислоты (на фоне снижения уровня остальных фракций) и изменение соотношения фракционного состава фосфолипидов в мембранах эритроцитов [5], что объединяет данный дерматоз с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25]. Формирование стойкой дислипидемии является наиболее характерным биохимическим отражением активности псориатического процесса, связано с нарушением функциональной активности печени и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных [15].

В связи с этим актуальным является включение в комплексную терапию хронических дерматозов препаратов, обладающих антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, а также обеспечивающих восстановление липидного баланса.

В проведенных нами исследованиях на экспериментальных моделях (в условиях интоксикаций этанолом и четыреххлористым углеродом при стрес-

совом воздействии) выявлено, что биологически активная добавка «Калифен»¹ значительно ускоряет восстановление метаболических реакций в печени и ингибирует процессы перекисидации [7, 9]. Калифен представляет собой водно-спиртовой экстракт, полученный из отходов при производстве сока калины (*Viburnum sargentii*)². В состав экстракта входит комплекс полифенольных соединений, на долю которых приходится более 50% сухого остатка. Основными компонентами данного комплекса являются олигомерные проантоцианидины, с которыми ассоциируется около 80% антирадикальной активности [6]. Кроме того, проантоцианидины обладают антибактериальным, антивирусным, антитоксическим, иммуностимулирующим, желчегонным, гепатозащитным действием.

Цель настоящего исследования – анализ показателей липидного обмена, перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в сыворотке крови больных псориазом и их коррекция с помощью биологически активной добавки «Калифен», применяемой в комплексе со стандартной терапией.

Под наблюдением находилось 20 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с относительно доброкачественным течением псориаза (распространенный вульгарный псориаз), проходивших лечение в кожно-венерологическом диспансере Владивостока. Были сформированы две группы больных, в которые вошло по 10 человек. Одна группа получала стандартную терапию (витамины А, Е, С, группы В, гемодез, раствор глюкозы, глюконат кальция, физиотерапевтические процедуры, наружные противовоспалительные мази), другая – стандартную терапию в комплексе с биологически активной добавкой «Калифен» в течение 3 недель. Контроль составили 10 практически здоровых человек (доноры) в возрасте от 19 до 30 лет. Калифен назначали по 2 мл 2 раза в день, что соответствует 100 мг проантоцианидинов, являющихся рекомендуемой дозой ежедневного потребления. Кровь брали натощак до и после лечения. По окончании курса лечения у всех пациентов проводили оценку метаболизма путем исследования спектра липидов и фосфолипидов крови методом тонкослойной хроматографии. В ходе исследования были выделены следующие группы: 1-я – контрольная (доноры), 2-я – больные до лечения, 3-я – больные после стандартного лечения, 4-я – больные после комплексной терапии с калифеном.

Экстракт общих липидов из цельной крови готовили традиционным методом [12]. Хроматографическое распределение и количественное определение нейтральных липидов (НЛ) проводили методом одномерной тонкослойной хроматографии на силикогеле в системе растворителей (гексан, серный эфир, уксусная кислота – 90:10:1). Хроматографические пластинки визуализировали в йодной камере. Фракционное разделение фосфолипидов осуществляли

¹ Патент № RU 2199249, свидетельство на товарный знак № 228327.

² Патент № RU 217733.

Таблица 1

Влияние биологически активной добавки «Калифен» на содержание нейтральных липидов в сыворотке крови людей при псориазе

Нейтральные липиды ¹	Содержание в сыворотке крови, в % от суммарного уровня			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ТАГ	17,40±0,72	22,23±0,54 ²	20,70±0,93 ²	17,80±0,80 ³
СЖК	17,06±0,65	9,81±0,40 ²	11,77±1,22 ²	18,68±0,98 ^{3,4}
ЭЖК	13,20±0,64	8,83±0,55 ²	11,47±0,76 ³	14,07±0,54 ³
ХС	19,64±0,86	31,72±0,99 ²	30,20±0,73 ²	27,80±0,83 ^{2,3}
ЭХС	21,72±1,81	18,18±0,85 ²	16,16±0,77 ³	16,18±1,04 ³
Остаточная фракция	11,10±0,52	9,23±0,59	9,70±0,94	5,47±0,33

¹ ТАГ – триацилглицерины, СЖК – свободные жирные кислоты, ЭЖК – эфиры жирных кислот, ХС – холестерин, ЭХС – эфиры холестерина.

² Разница статистически значима по сравнению с 1-й группой.

³ Разница статистически значима по сравнению со 2-й группой.

⁴ Разница статистически значима по сравнению с 3-й группой.

методом двумерной тонкослойной хроматографии. Пятна липидов идентифицировали с помощью коммерчески допустимых очищенных стандартов. Количественное содержание отдельных фракций выражали в процентах от общей суммы нейтральных липидов и фосфолипидов соответственно. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию вторичных продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (малонового диальдегида), антиоксидантный статус определяли по величине показателей общей антиоксидантной активности в плазме крови.

Анализ фракционного состава нейтральных липидов в крови представителей 2-й группы выявил стойкую дислипидемию. У больных отмечалось увеличение уровня триацилглицеринов и холестерина при одновременном снижении содержания свободных жирных кислот.

В настоящее время изучается вопрос о факторах, определяющих уровень липидов крови при псориазе и их роли в механизме прогрессирования этого заболевания. Однако специалисты едины во мнении, что одним из важнейших провоцирующих псориаз факторов является стресс, в том числе стрессовое состояние, в котором находится больной в связи с поражением кожного покрова [1]. Поэтому нельзя исключать гормональные изменения в организме, сопровождающие данное заболевание, подтверждением чего является активация процессов липолиза в жировой ткани вследствие системного выброса катехоламинов.

Об усилении процессов липолиза при псориазе свидетельствуют данные A. Pietrzak et al. [14], демонстрирующие увеличение активности липазы в сыворотке крови больных. Выявленное увеличение уровня триацилглицеринов в крови обусловлено их избыточным ресинтезом в печени. Известно, что триацилглицерины и фосфолипиды синтезируются в печени, и те и другие строятся на основе одинаковых предшественников – глицерофосфата и

жирных кислот, что определяет конкуренцию за эти компоненты. Чрезмерное усиление синтеза триацилглицеринов может привести к жировому перерождению печени.

Увеличение уровня свободного холестерина более чем в 1,5 раза происходит в результате активации его синтеза из ацетил-коэнзима А, образовавшегося при интенсивном окислении жирных кислот, содержание которых, как отмечено ранее, значительно снижалось. Полученные результаты согласуются с данными литературы о выявленной гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии у больных с распространенной (легкой) формой псориаза [15]. При более тяжелых формах заболевания происходит отток избыточного холестерина к очагам поражения и накопление его в поверхностных слоях мембран клеток, что стимулирует процессы пролиферации. Важно отметить также, что при псориазе нарушается проницаемость капиллярной стенки сосудов и увеличивается переход в интерстициальную тканевую жидкость холестерина в составе липопротеинов очень низкой и низкой плотности, одновременно нарушается обратный транспорт холестерина из клеток ткани в печень [4]. Противоположная картина выявляется в отношении этерифицированного холестерина, уровень которого снижался на 16%. Снижение количества эфиров холестерина при одновременном росте концентрации свободного холестерина в крови больных обусловлено снижением количества и активности лецитин-холестеринацилтрансферазы, которая катализирует этерификацию холестерина. Значительный дефицит эфиров холестерина отмечают также в эпидермисе очагов поражения и здоровой коже больных псориазом [14], что говорит о его плазменном происхождении. Таким образом, у больных псориазом нарушена транспортная функция липопротеинов и этерифицирующая функция печени, что подтверждалось также снижением на 31% содержания эфиров жирных кислот (табл. 1).

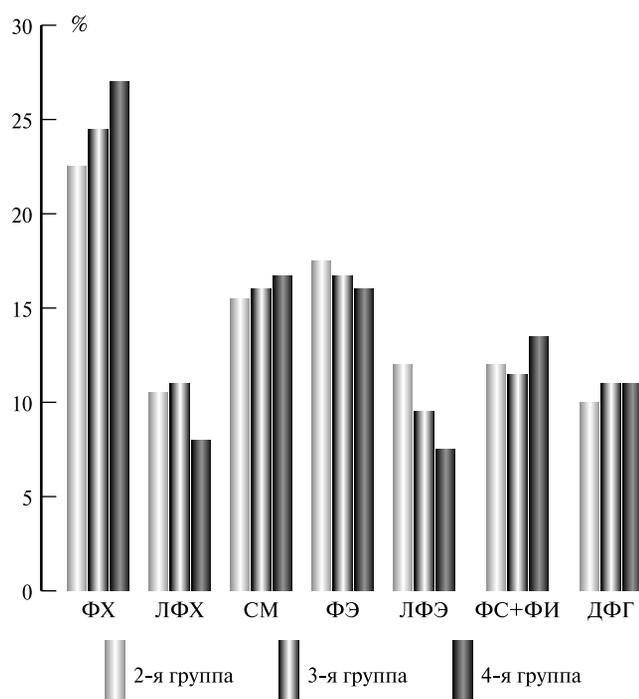


Рис. 1. Содержание фосфолипидов (в % от общей суммы) в цельной крови больных псориазом.

ФХ – фосфатидилхолин, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, СМ – сфингомиелин, ФЭ – фосфатидилэтанолламин, ЛФЭ – лизофосфатидилэтанолламин, ФС+ФИ – фосфатидилсерин и фосфатидилинозит, ДФГ – дифосфатидилглицерин.

Нарушение липидного обмена при псориазе еще более усугубляют процессы активации свободно-радикального окисления, которые приводят к накоплению продуктов перекисного окисления липидов. Так, в сыворотке крови больных отмечалось почти двукратное увеличение содержания малонового диальдегида – одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов ($2,70 \pm 0,30$ против $1,41 \pm 0,07$ мкМ/мл в контроле).

Как следствие увеличения интенсивности свободно-радикального окисления происходит напряжение системы антиоксидантной защиты. Отмечалось значительное (на 50%) снижение общей антиоксидантной активности плазмы крови больных, которая составила 753 ± 23 по сравнению с 1450 ± 32 мкМ тролокса/л в контроле.

На фоне проведенной стандартной терапии в течение 3 недель (3-я группа) большинство показателей липидного обмена изменилось незначительно. Оставалось повышенным относительно контроля содержание триацилглицеринов и холестерина при одновременном снижении концентрации свободных жирных кислот. При сравнении полученных показателей с таковыми у больных до лечения (2-я группа) важно отметить еще большее снижение (на 11%) уровня эфиров холестерина, при этом концентрация свободного холестерина оставалась такой же достоверно высокой. Таким образом, проведенный курс стандартной терапии не оказал положительного влияния на восстановление этерифицирующей

функции печени и крови, а также транспортной функции липопротеидов.

Анализ фракционного состава фосфолипидов крови после стандартного лечения не выявил достоверных изменений по сравнению с исходными данными. Незначительно снизилось содержание фосфатидилэтанолламина и его лизоформ при некотором повышении уровня фосфатидилхолина и сфингомиелина – основных фосфолипидов, которые присутствуют в плазме крови и мембране эритроцитов (рис. 1).

Оставалось повышенным (на 40%) относительно контроля содержание малонового диальдегида ($1,97 \pm 0,2$ мкМ/мл), что указывало на сохранение высокого уровня перекисного окисления липидов. На 32% ниже контроля зафиксированы у этих больных показатели общей антиоксидантной активности плазмы крови (884 ± 58 мкМ тролокса/л). И хотя при сравнении с аналогичными показателями 2-й группы больных наблюдалась положительная тенденция к нормализации, проведенный курс стандартной терапии не смог приостановить развитие процессов свободно-радикального окисления и восстановить пул антиоксидантной защиты организма.

У больных, получавших биологически активную добавку «Калифен» в комплексе со стандартной терапией псориаза (4-я группа), выявлены позитивные динамические изменения с выраженной тенденцией к нормализации изучаемых показателей. Отмечалось достоверное снижение уровня триацилглицеринов и значительное повышение содержания свободных жирных кислот и эфиров жирных кислот по сравнению с таковыми до начала лечения.

На основании полученных результатов можно предположить, что растительные полифенолы калифена снижали эффект выброса катехоламинов и, как следствие, уменьшали активность липолиза в жировой ткани. Это подтверждается восстановлением уровней триацилглицеринов и свободных жирных кислот в сыворотке крови больных псориазом. Что касается холестерина и его эфиров, то их содержание не достигало показателей контрольной группы. Но при сравнении с исходными данными до начала лечения (2-я группа) отмечалось снижение содержания холестерина на 12%, а концентрация эфиров холестерина оставалась в пределах показателей 3-й группы пациентов, получавших стандартную терапию.

Выявленная тенденция к снижению уровня холестерина может быть обусловлена способностью растительных полифенолов к активации лецитин-холестерин-ацилтрансферазы [3]. Кроме того, известно об уникальной способности полифенолов укреплять стенки кровеносных сосудов и предотвращать сосудистые повреждения [11], благодаря чему происходит восстановление липидотранспортной системы крови.

Определенный интерес представляют изменения фосфолипидного состава крови обследуемых, возникавшие под действием калифена. Отмечалось достоверное повышение уровня фосфолипидов: фосфатидилхолина на 16%, сфингомиелина на 10%, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита на 14% относительно исходных показателей. Одновременно выявлено снижение содержания лизоформ фосфолипидов – лизофосфатидилхолина и лизофосфатидилэтаноламина, которые являются мощными эффекторами мембранных процессов – на 16 и 32% соответственно.

Полученные положительные динамические изменения в фракционном составе фосфолипидов свидетельствуют о восстановлении синтетической функции печени. Важно отметить ключевую роль липидного окружения для работы митохондриальных, мембранных и цитоплазматических ферментов, так как соотношение фосфолипидов имеет первостепенное значение для их нормальной деятельности.

Снижение количества лизофосфолипидов в крови обследуемых 4-й группы свидетельствовало об ингибировании активности фосфолипазы A₂, которая, согласно литературным данным [5], активируется при псориазе и подготавливает субстрат (арахионовую кислоту) для синтеза простагландинов и лейкотриенов, то есть веществ, поддерживающих гиперпролиферацию эпидермиса. Образующийся внутриклеточный пул арахидоновой кислоты, в свою очередь, активирует сфингомиелиназу [13], которая в норме локализована в эритроцитах и от активности которой зависит содержание сфингомиелина. Выявленное повышение содержания сфингомиелина в цельной крови больных, получавших калифен, предполагает ингибирование активности ферментов, участвующих в гидролизе данного фосфолипида. Известно, что полифенолы, входящие в состав растительного экстракта, обладают способностью к ингибированию фосфолипаз, тем самым предохраняя мембранные и цитозольные фосфолипиды от ферментативного гидролиза. Применение калифена в комплексной терапии псориаза способствовало также восстановлению уровней малонового диальдегида ($1,45 \pm 0,1$ мкМ/мл) и общей антиоксидантной активности (1300 ± 36 мкМ тролокса/л) в плазме крови больных до контрольных значений, что указывало на снижение интенсивности свободно-радикального окисления и, соответственно, перекисного окисления липидов под действием проантоцианидинов, имеющих высокую антирадикальную активность.

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность включения биологически активной добавки «Калифен» в комплексную терапию больных с распространенной формой псориаза. Природный комплекс из калины положительно влияет на динамику фосфолипидного состава крови, нормализует показатели липидного обмена и повышает антиоксидантный статус организма.

Литература

1. Айзятулов Р.Ф., Юхименко В.В. // *Вестник дерматологии*. – 2001. – № 1. – С. 41–43.
2. Блайхер Ц., Глик Г. // *Международный мед. журн.* – 2000. – № 4. – С. 344–349.
3. Гаскина Т.К., Курилович С.А., Горчаков В.Н. // *Вопросы медицинской химии*. – 1989. – Т. 35, № 4. – С. 24–28.
4. Кешилева З.Б., Косухин А.Б., Пак А.Д., Полевая Л.Г. // *Вестник дерматологии*. – 1993. – № 3. – С. 45–49.
5. Рахматов А.Б., Муратова У.З., Файзиев К.И., Курбанова Н.К. // *Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии*. – 2004. – № 2. – С. 16–19.
6. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е. и др. // *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. – 2002. – Вып. 11. – С. 50–53.
7. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Рахманин Ю.А. // *Гигиена и санитария*. – 2003. – № 3. – С. 57–60.
8. Ухина Т.В., Кубанова А.А., Калмагамбетова Г.Ж., Сергеев П.В. // *Вестник дерматологии*. – 1994. – № 3. – С. 9–11.
9. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Гордейчук Т.Н. // *Наркология*. – 2003. – № 3. – С. 37–42.
10. Фортинская Е.С., Тороховская Т.И., Шаранова Г.Я. и др. // *Клин. лаб. диагностика*. – 1996. – № 4. – С. 38–43.
11. Di Carlo G., Mascolono N., Izzo A., Capasso F. // *Life Sciences*. – 1999. – Vol. 65, No. 4. – P. 337–353.
12. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. // *J. Biol. Chem.* – 1957. – Vol. 226, No. 1. – P. 497–509.
13. Jayadev S., Linardic C.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269. – N8. – P. 5757–5763.
14. Pietrzak A., Lecewicz-Torun B. // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – Vol. 8, No. 1. – P. CR9–13.
15. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I. et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2001. – Vol. 303, No. 1–2. – P. 33–39.

Поступила в редакцию 05.04.06.

CORRECTION OF LIPID METABOLIC CHANGES AND ANTIOXIDATIVE ACTIVITY AT PATIENTS WITH PSORIASIS

S.E. Fomenko, N.F. Kushnerova, V.G. Sprygin

Pacific oceanologic institute named by V.I. Il'yichev Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Science (Vladivostok)

Summary – Influence of biologically active additive «Kalifen» on parameters of lipid spectrum of blood and antioxidative activity at patients with psoriasis of middle severity is investigated. Under the action of medication the level of free cholesterol has decreased at the expressed tendency to stabilization of the etherificated cholesterol that is of great importance for blocking the processes of epidermis' proliferation in the centers of injury. The natural complex from a guilder-rose positively influenced the changes in phospholipid structure of blood, restored a level of malone dialdehyde and the general antioxidative activity of blood. The expediency of inclusion of «Kalifen» in complex therapy of patients with psoriasis is shown.

УДК 618.33-056.7-07

М.С. Тулунова, А.Ю. Смирнова

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ МЕТОДОВ ИНВАЗИВНОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток),
ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО
РАМН (г. Владивосток)

Ключевые слова: инвазивная пренатальная диагностика, осложненное и неосложненное течение беременности.

В настоящее время одной из актуальнейших проблем медицинской науки и практического здравоохранения остается профилактика заболеваний наследственного генеза. Врожденная и наследственная патология вносит все более возрастающий вклад в структуру младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности. Согласно данным государственной статистики, частота врожденных пороков развития в России в среднем составляет 1,1%. Однако специальные исследования показывают, что она гораздо выше и достигает 3–4% [3]. Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний плода является в настоящее время единственным средством, позволяющим значительно снизить данный показатель. В течение последних десятилетий активное развитие медицинской генетики и пренатальной диагностики сделало возможным раннее выявление большинства хромосомных и многих моногенных заболеваний с последующей элиминацией плодов с некурабельной патологией [1, 5]. Это позволило разработать строгие критерии пренатального скрининга, включающего в себя обязательные ультразвуковое исследование плода, определение уровня биохимических маркеров, цитогенетическое исследование (хромосомный анализ, кариотипирование). Для получения биологического материала (клеток крови плода, хориона, плаценты) используются методы инвазивной пренатальной диагностики: биопсия хориона, плацентоцентез, кордоцентез [2, 6].

При решении вопроса о необходимости проведения инвазивной пренатальной диагностики большинство генетиков и акушеров-гинекологов обсуждают вопросы безопасности инвазивных методов, так как считается, что любое внутриматочное вмешательство сопряжено с риском прерывания беременности. По данным 2-го Российского мультицентрового исследования, средняя частота прерываний беременности в течение двух недель после инвазивного вмешательства составляет 1,7% [1]. Однако беременность следует рассматривать как ситуацию риска по возникновению врожденных и наследственных заболеваний. По-

этому профилактика хромосомных болезней должна касаться каждой беременной женщины [3, 4].

Результаты и осложнения инвазивной пренатальной диагностики зависят от многих факторов: возраста женщины, осложненного акушерского анамнеза, опыта врача, оснащенности медицинского учреждения и т.д. [2]. Очевидно, что при каждой беременности существует так называемый «базовый» риск потери плода, связанный с наличием акушерской, гинекологической, соматической патологии у конкретной пациентки, который составляет в среднем 2–3% [1]. Частота встречаемости врожденных и наследственных заболеваний, подлежащих инвазивной пренатальной диагностике, и частота потерь беременности после инвазивных вмешательств вполне сопоставимы, поэтому решение о проведении инвазивной пренатальной диагностики в конечном счете принимает семья после предоставления врачом всей необходимой информации о целях обследования и возможных осложнениях [1, 5].

Целью нашего исследования явилось изучение частоты прерываний беременности в ранние и отдаленные сроки гестации после проведения инвазивной пренатальной диагностики в зависимости от уровня подготовки беременной женщины к данному виду обследования.

В соответствии с поставленной целью на базе Краевого клинического центра охраны материнства и детства нами было исследовано течение беременности после проведения инвазивной пренатальной диагностики у 78 женщин (средний возраст $32,5 \pm 0,8$ лет). Пациентки были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа – 38 женщин, имеющих высокую степень риска невынашивания беременности, и 2-я подгруппа – 41 женщина, входящая в группу общей популяционного риска по угрозе прерывания беременности. Обе подгруппы были сопоставимы по возрасту и паритету родов.

В 1-ю подгруппу вошли пациентки с проблемой невынашивания и бесплодием в анамнезе различного генеза. До наступления настоящей беременности все они находились на учете в центре планирования семьи, где были обследованы согласно алгоритму по программе бесплодия и невынашивания беременности вместе с супругом. При обследовании, как правило, было выявлено сочетание этиологических факторов нарушений репродуктивной системы. Экстрагенитальные заболевания встречались в 47,4%, а отклонения гормонального статуса – в 78,9% случаев. Бактериально-вирусный фактор выделен в 97,4% наблюдений. Нарушения в системе гемостаза зарегистрированы у 65,8%, аутоиммунные состояния – у 52,6% пациенток. Генитальная патология диагностировалась практически в каждом третьем наблюдении. Все супружеские пары в обязательном порядке были обследованы в медико-генетической консультации. Однако патологически значимых отклонений в кариотипе найдено не было.

Обоим супругам прегравидарная подготовка проводилась в зависимости от выявленных нарушений. Все беременности наступили запланированно. С ранних сроков беременные находились под строгим наблюдением врачей центра планирования семьи и медико-генетической консультации, с самых ранних сроков гестации проводилось контрольное обследование с учетом данных анамнеза и выявленных нарушений до беременности. В случае необходимости проводилась коррекция диагностически значимых отклонений, стационарное лечение по показаниям.

Пациентки 2-й подгруппы были направлены в медико-генетическую консультацию из районных женских консультаций. Из анамнеза было выяснено, что данная беременность наступила без какого-либо прегравидарного обследования и подготовки, в том числе и супруга, в большинстве случаев спонтанно. Практически 50% женщин указывали на наличие в анамнезе случаев спорадического прерывания беременности. На учет в женскую консультацию в среднем пациентки вставали в сроке 9–10 недель. В 5 случаях ранние сроки гестационного периода сопровождались признаками угрозы прерывания беременности, по поводу которых женщины никуда не обращались и, соответственно, специализированной помощи не получали, лечение проводили самостоятельно (применение спазмолитических средств).

Пациенткам обеих подгрупп проводилась пренатальная диагностика в декретированные сроки согласно приказу Минздрава Российской Федерации № 457 от 28.12.2002 г. с обязательным биохимическим, ультразвуковым и цитогенетическим обследованием.

Основными показаниями для проведения инвазивной пренатальной диагностики являлись осложнения настоящей беременности (наличие ультразвуковых маркеров хромосомной патологии, отклонение уровней биохимических маркеров в крови у матери) – 36,0%; возраст беременных 35 лет и старше – 35,8%; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, рождение детей с врожденными пороками развития, хромосомной патологией, более 2 неблагоприятных исхода беременности – самоаборты, мертворождения неясной этиологии) – 23,6%; наследственные заболевания в семье – 4,6%.

Прерывания беременности в течение двух недель после инвазивной пренатальной диагностики в 1-й подгруппе зарегистрировано не было, во 2-й подгруппе оно произошло в 1 случае, что сопоставимо с данными 2-го Российского мультицентрового исследования [1].

При дальнейшем наблюдении через 3 недели после кордоцентеза у одной пациентки из 1-й подгруппы произошло прерывание беременности в сроке 26–27 недель. В данном случае при втором ультразвуковом скрининговом исследовании у одного из плодов монохориальной двойни был выявлен порок развития, несовместимый с жизнью, и решался вопрос о сроках и способе прерывания данной беременности.

Во всех остальных случаях осложнение беременности в виде угрозы прерывания встречалось не чаще, чем в общей популяции, и в основном было связано с развитием истмико-цервикальной недостаточности. У двух женщин беременность закончилась преждевременными родами в сроке 35–36 недель в связи с несостоятельностью шейки матки. Дети родились живыми, находились на самостоятельном дыхании, в дальнейшем были переведены на второй этап выхаживания в детскую больницу. У 75 женщин беременность закончилась срочными родами с рождением жизнеспособных детей.

Представленные нами данные позволяют в очередной раз сделать вывод о высокой значимости планирования беременности с проведением тщательной прегравидарной подготовки супружеской пары в целом, строгого наблюдения течения беременности с самых ранних сроков, неукоснительное соблюдение рекомендаций врачей во избежание возникновения каких-либо осложнений как во время самой беременности, так и после проведения инвазивных методов диагностики и лечения. Инвазивная пренатальная диагностика – это эффективный и достаточно безопасный метод борьбы с тяжелыми формами врожденной и наследственной патологии плода, способствующий уменьшению рождения нежизнеспособных детей и улучшению перинатальных показателей.

Литература

1. Кузнецова В.Г. Вахарловский, В.С. Баранов и др. *Пренатальная диагностика в акушерстве*. – СПб.: Издательство Н-Л, 2002.
2. Михайлов А.В. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике*. – М.: Видар, 1996.
3. Новиков П.В. // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – № 2 – С. 3–7.
4. Титченко Л.И., Жученко Л.А., Мельникова Е.Н. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2006. – № 1 – С. 25–30.
5. Юдина Е.В., Сыпченко Е.В., Медведев М.В. и др. // *Пренатальная диагностика*. – М., 2002. – С. 91–96.
6. Clarke A., Harper P.S. // *Genetics, Society and Clinical Practice*. – Oxford, 1997. – Vol. 32. – P. 119–140.

Поступила в редакцию 22.05.06.

THE ESTIMATION OF THE DEGREE OF COMPLICATIONS RISK OF THE INVASIVE PRENATAL DIAGNOSTICS METHODS

M.S. Tulupova, A.Yu. Smirnova
Regional Center of Mother and Child (Vladivostok), Far-Eastern Branch of the Scientific Center of medical ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok)

Summary – The frequency of complications (abortions) is analyzed on the basis of the Regional Center of Mother and Child. 78 women who were provided the invasive methods of prenatal diagnostics are surveyed. According to the authors, the frequency of complications of these diagnostic methods did not exceed general parameters.

УДК 616.982.23-085.36:597.553.2

Н.Ф. Тимченко, С.Н. Павлович, В.К. Покровский,
Л.С. Долматова, Т.А. Кузнецова, Т.К. Каленик,
Л.М. Эпштейн

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДНК ИЗ МОЛОК ЛОСОСЕВЫХ РЫБ ПРИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗЕ

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН
(г. Владивосток),
Тихоокеанский государственный экономический
университет (г. Владивосток),
Тихоокеанский океанологический институт
им. В.И. Ильичева ДВО РАН (г. Владивосток),
Тихоокеанский научно-исследовательский
рыбохозяйственный центр (г. Владивосток)

Ключевые слова: низкомолекулярная ДНК,
антиокислительные ферменты, нейтрофилы,
псевдотуберкулез.

Псевдотуберкулез представляет собой острую инфекцию, характеризующуюся полиморфизмом клинических проявлений: поражением желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, печени и других органов, общей интоксикацией, экзантемой, часто рецидивирующим и затяжным течением [8]. Патогенность возбудителя псевдотуберкулеза — *Yersinia pseudotuberculosis* — обусловлена инвазивной, антифагоцитарной и токсической функциями бактерии и ее биомолекулами, оказывающими влияние на макроорганизм с первых минут инфицирования. Значительную роль в патогенезе псевдотуберкулеза играет термолabileльный летальный токсин *Y. pseudotuberculosis* (ТЛТ Υ) — белок с молекулярной массой 200 кДа, вызывающий гибель мышей при перитонеальном введении [6, 7, 9].

В настоящее время в комплексной терапии ряда инфекционных заболеваний применяют биологически активные вещества, в частности, из морских гидробионтов, обладающие иммунокорригирующим действием [3, 4]. К природным биологически активным веществам, обладающим иммунокорригирующим свойством, относится и низкомолекулярная дезоксирибонуклеиновая кислота (нДНК), выделенная из молок лососевых рыб [2].

Целью работы явилось изучение влияния нДНК из молок лососевых рыб на тяжесть течения псевдотуберкулеза, а также на функциональное состояние клеток иммунной системы при введении ТЛТ Υ in vitro.

В работе использованы вирулентные и токсигенные штаммы *Y. pseudotuberculosis*: 512 — I серовар (выделен от больного в 1983 г.) и 2517 — III серовар (получен от Н. Mollaret, Франция); термолabileльный летальный токсин, выделенный методом Е.П. Не-

дашковской [6], нДНК из молок лососевых рыб [2] и напитки — бифидумбактерин на тыквенной основе с нДНК и бифидумбактерин на соевой основе с нДНК. В экспериментах использовали 360 неинбредных мышей. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента [1].

Для оценки влияния профилактического скармливания нДНК на выживаемость и иммунитет мышей при псевдотуберкулезе животные были разделены на следующие группы: 1-я (контрольная) — мыши, не получавшие напитков с нДНК до инфицирования иерсиниями, 2-я (опыт) — животные, получавшие нДНК, и 3-я (опыт) — животные, получавшие напитки с нДНК. Наблюдение вели в течение 9 дней.

При определении влияния нДНК в составе бифидумбактерина на тыквенной основе¹ на фагоцитарные процессы при псевдотуберкулезе мыши опытной группы получали в течение 7 суток напитков с нДНК по 60–70 мл на животное в сутки с последующим внутрибрюшинным заражением *Y. pseudotuberculosis* по 107 мк/мл. Через 30 мин, 1, 3 и 5 часов от момента заражения забирали клетки перитонеального экссудата, окрашивали мазки азур-П-эозином и определяли фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный показатель (ФП).

В отдельной серии экспериментов изучали влияние профилактического скармливания нДНК на функциональную активность (оксидантную и антиоксидантную ферментную активность) нейтрофилов мышей при воздействии термолabileльного летального токсина in vitro. В контроле мыши получали стандартное питание. Опытным животным на протяжении 7 дней ежедневно скармливали нДНК в дозе 0,192 мкг и давали напитки с нДНК. Нейтрофилы выделяли из экссудата перитонеальной полости. Токсин (380 мкг/мл) инкубировали с нейтрофилами ($3,09 \cdot 10^6$ /мл) в течение 30 мин при температуре 37°C. Оксидантную активность клеток оценивали с помощью теста с нитросиним тетразолием [5]. Спектрофотометрически определяли активность антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, каталазы [4, 12, 11].

При наблюдении за тяжестью течения псевдотуберкулезной инфекции у мышей, профилактически получавших нДНК и напитки, ее содержащие, выявлено увеличение процента выживших животных в опыте по сравнению с контролем. Так, на 3-и сутки от момента заражения 100% летальной дозой *Y. pseudotuberculosis* в контроле выжило $87,5 \pm 11,6\%$, в опытных же группах — выжило 100% мышей. На 5-е сутки в контрольной группе в живых осталось $62,5 \pm 17,1\%$ животных. В опытных группах выжило 100% мышей. Доля выживших мышей, которым профилактически скармливали напиток на тыквенной основе, составил $87,5 \pm 12,5\%$. На 7-е сутки в группе, употреблявшей напиток с нДНК на соевой основе, выжило $60,0 \pm 12,9\%$

¹ ТУ 9224-128-02067936-2004: «Напиток кисло-молочный бифидумбактерин на тыквенной основе с нДНК». — Владивосток, 2004 (внесен в реестр государственной регистрации № 035/003195 от 20.07.2004 г.). ТУ 9224-129-02067936-2004: «Напиток кисло-молочный бифидумбактерин на соевой основе с нДНК». — Владивосток, 2004 (внесен в реестр государственной регистрации № 035/003196 от 20.07.2004 г.).

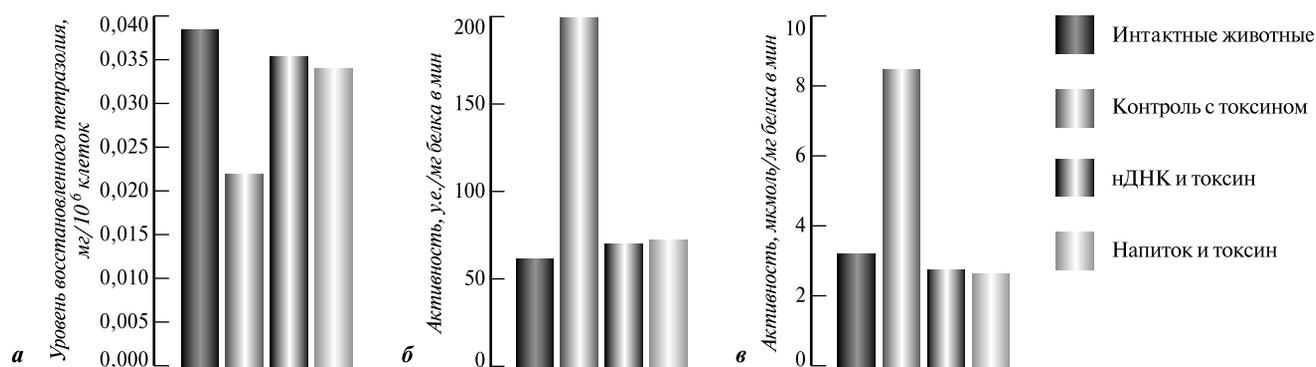


Рис. 1. Влияние нДНК на окислительную активность (а), активность супероксиддисмутазы (б) и активность каталазы (в) перитонеальных нейтрофилов мышей при введении термолabileного летального токсина *Y. pseudotuberculosis*.

животных. В контроле за этот период остались живыми $37,5 \pm 17,1\%$ мышей. К 9-м суткам при 100% гибели в контроле, в опытной группе, профилактически получавшей нДНК, выжило $85,7 \pm 13,4\%$ мышей.

Профилактическое употребление нДНК или напитка с нДНК до введения токсина приводило к снижению выраженности патологического действия летального токсина на животных. Так, в группе, получавшей нДНК за сутки до введения токсина, выжило $75,0 \pm 11,6\%$ мышей, в то время как в контроле все мыши погибли. В группе, получавшей продукт на тыквенной основе с нДНК, выжило 100% мышей.

При изучении влияния нДНК в составе бифидумбактерина на тыквенной основе на функциональную активность перитонеальных нейтрофилов по отношению к *Y. pseudotuberculosis* установлено, что через полчаса после инфицирования ФП в опытной группе возрастал на 9,2% по сравнению с контролем, а ФЧ увеличивалось на 0,63. Через 1 час данные показатели продолжали увеличиваться, и в опытной группе ФП достигал $57,3 \pm 2,4\%$, что на 13,3% больше, чем в контроле. При этом ФЧ в опытной группе составило $2,83 \pm 0,05$, что на 1,31 превышало ФЧ в контроле. Максимальное значение ФП в опытной группе выявлено через 3 часа после заражения – $72,2 \pm 4,2\%$, что на 24% больше, чем в контроле. В опыте ФЧ составило $4,42 \pm 0,4$, превышая таковое в контроле. Через 5 часов ФП в обеих группах уменьшался, однако разница результатов между опытной и контрольной группами сохранилась. Таким образом, можно заключить, что нДНК в составе продукта на тыквенной основе стимулирует функциональную активность фагоцитов.

При оценке влияния нДНК как отдельно, так и в составе напитка на окислительную и антиокислительную активность перитонеальных нейтрофилов было установлено, что в интактных клетках нДНК достоверно снижала окислительную активность, способствуя сохранению их фагоцитарного потенциала (рис. 1, а). В качестве стимулирующего инфекционного агента использовали сублетальную концентрацию термолabileного летального токсина иерсиний. Клетки, полученные от животных, инкубировали с токсином в течение получаса, затем проводили оценку окислительной активности нейтрофилов и актив-

ности их антиокислительных ферментов. Воздействие термолabileного токсина на нейтрофилы приводило к резкому снижению окислительной активности. При инкубации нейтрофилов контрольных мышей с токсином уровень восстановленного тетразолия в клетках был в 1,75 раза ниже, чем в клетках, не инкубированных с токсином, и в 1,6 раза меньше, чем в клетках мышей, получавших нДНК. В опыте при воздействии токсина на нейтрофилы мышей, получавших нДНК, уровень восстановленного реактива в них изменялся незначительно и фактически соответствовал уровню в клетках, не инкубированных с токсином.

При воздействии термолabileного летального токсина на нейтрофилы наблюдалось резкое увеличение активности супероксиддисмутазы (в 3,3 раза) и каталазы (в 3,1 раза) в сравнении с показателями активности этих ферментов в клетках, не инкубированных с токсином.

В то же время в контроле под действием токсина было отмечено снижение активности глутатионредуктазы в клетках. В опыте не было выявлено достоверных изменений активности антиокислительных ферментов в клетках под влиянием токсина (рис. 1, б, в). Установлено, что токсин не снижал окислительную активность нейтрофилов мышей, употреблявших нДНК, и не оказывал дестабилизирующего влияния на антиокислительную ферментную систему клеток. Низкомолекулярная ДНК оказывала стабилизирующее влияние на антиокислительную ферментную систему нейтрофилов мышей, предотвращая резкое повышение их активности при введении термолabileного летального токсина.

Таким образом, профилактическое скармливание нДНК как отдельно, так и в составе бифидумбактерина способствовало 75–100% выживанию животных, инфицированных бактериями псевдотуберкулеза. Применение нДНК при токсинемии, вызванной термолabileным летальным токсином, приводило к выживанию 75% мышей. Обнаружено стимулирующее влияние нДНК в составе напитка на фагоцитарный процесс. Ее использование приводило к коррекции патогенного воздействия токсина на окислительную и антиокислительную системы нейтрофилов. Полученные данные свидетельствуют о том, что резистентность

иммунитета мышей к псевдотуберкулезной инфекции при профилактическом приеме нДНК может быть обусловлена тем, что она предотвращает оксидантный стресс в фагоцитах при действии термолабильного летального токсина *Y. pseudotuberculosis*, что способствует повышению выживаемости животных.

Литература

1. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. *Статистические методы в микробиологических исследованиях*. — Л. : Медгиз, 1962.
2. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. *Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) из молок рыб — перспективы клинического применения (в помощь практическому врачу)*. — Владивосток : ТИПРО-Центр, 2002.
3. Запорожец Т.С. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2003. — Т. 48, № 9. — С. 3–7.
4. Логвиненко А.А., Долматова Л.С., Тимченко Н.Ф., Эпштейн Л.М. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2001. — Т. 46, № 2. — С. 17–21.
5. Мельников В.П. // *Лабораторное дело*. — 1991. — № 8. — С. 51–53.
6. Недашковская Е.П. // *Проблемы инфекционной патологии в Сибири, на Дальнем Востоке и Крайнем Севере*. — Новосибирск, 1996 — С. 16–17.
7. Пашин А.Ю. *Совершенствование методов выделения и идентификации экзотоксина псевдотуберкулезного микроба : автореф. дис. ... канд. мед. наук*. — Саратов, 1986.

8. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. *Псевдотуберкулез*. — М. : Медицина, 2001.
9. Тимченко Н.Ф., Недашковская Е.П., Долматова Л.С., Сомова-Исачкова Л.М. *Токсины Yersinia pseudotuberculosis*. — Владивосток : Примполиграфкомбинат, 2004
10. Юсупова Л.Б. // *Лабораторное дело*. — 1989. — № 4. — С. 19–21.
11. Beachamp C.O., Fridovich I. // *Anal. Biochem.* — 1971. — Vol. 44. — P. 276–287.

Поступила в редакцию 19.06.06.

OPPORTUNITY OF USE OF DNA FROM THE SALMON SPERM AT THE PSEUDO-TUBERCULOSIS

N.F. Timchenko, S.N. Pavlinich, V.K. Pokrovsky et al. *Scientific Research Institute of Epidemiology and microbiology Siberian Branch of the RAMS, Pacific State Economic University, Pacific Oceanologic Institute named by V.I. Il'yichev Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Science, Pacific Research Fish-farming Center (Vladivostok)*
 Summary — The action of low-molecular DNA from salmon sperm and the drinks enriched with this substance is investigated, at experimental pseudo-tuberculosis. At prophylactic feeding of the animals by IDNA and drinks, containing it, the survival rate of mice at infection of them with 100% lethal doze of bacteria raised. DNA stimulated the functional activity of peritoneal neutrophil cells and prevented the lethal action of the thermo resistant toxin of *Y. pseudo-tuberculosis*. The use of DNA resulted in correction of pathogenic influence of the thermo resistant lethal toxin on oxidizing and antioxidizing enzyme systems of mice's neutrophil cells.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 80–82.

УДК 614.27:615.1

Н.И. Елисеева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЭТАПНОГО КАЛЬКУЛИРОВАНИЯ В ОПТИМИЗАЦИИ РАБОТЫ АПТЕКИ СОВМЕСТНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск),
 Аптека «Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО»
 (г. Южно-Сахалинск)

Ключевые слова: совместное предприятие, аптека, модель, управление ассортиментом.

Сахалинская область является наиболее инвестируемой территорией Дальневосточного экономического региона [3]. Запасы нефти и газа на шельфе острова стали важным фактором экономического развития не только Сахалинской области и прилегающих областей и краев России, но и всего Азиатско-Тихоокеанского региона. На сегодняшний день сахалинские нефтегазовые проекты являются крупнейшими инвестиционными проектами в России. Одной из наиболее эффективных форм прямых иностранных инвестиций служат совместные предприятия [1, 2]. На территории

области зарегистрировано и активно работают более 300 совместных предприятий. Доля иностранных партнеров в их уставном капитале составляет 54,9%. Освоение нефтегазовых проектов происходит в отдаленном районе, в сложных ледовых условиях, при повышенной сейсмической активности. Все это требует применения современных технологических разработок в различных отраслях народного хозяйства.

«Эй И Эй Интернэшнл (Сахалин) ЗАО» — лидирующая организация Дальневосточного региона в предоставлении медицинских услуг международного уровня на удаленных рабочих площадках компаний, работающих в рамках проектов «Сахалин-1» и «Сахалин-2». ЗАО имеет аптеку и осуществляет различные виды фармацевтической деятельности в соответствии с лицензией, с соблюдением законодательства РФ и международных стандартов ISOS [9]. Аптека осуществляет лекарственное обеспечение 20 медицинских пунктов, расположенных в отдаленных районах, как на суше, так и на буровых платформах в море (таких, как Моликпак, Орлан), а также на кораблях.

Целью настоящего исследования послужила разработка комплексной программы по лекарственному обеспечению, ассортиментной политики предприятия. В соответствии с поставленной целью были выдвинуты следующие задачи:

Таблица 1

Структура смертности населения Сахалинской области в 2005–2006 гг.

Нозологическая группа	Смертность, абс.		Прирост, абс.	Доля от общей, %	Ранг
	январь–май 2006 г.	январь–май 2005 г.			
Болезни системы кровообращения	2080	1990	+90	53,5	1
Несчастные случаи отравления и травмы	731	747	-16	18,8	2
Новообразования	427	430	-3	11,0	3
Болезни органов дыхания	154	158	-4	4,0	6
Болезни органов пищеварения	246	140	+106	6,3	4
Инфекционные и паразитарные болезни	48	44	+4	1,2	7
Прочие	201	214	-13	5,2	5

1. Проанализировать факторы, влияющие на процесс лекарственного обеспечения;
2. Предложить экономико-математическую модель метода поэтапного калькулирования и методические рекомендации по ее использованию в аптеке;
3. Разработать комплексную программу по лекарственному обеспечению.

На первом этапе, на основании системного подхода и современных методов организационно-экономических исследований, были проанализированы региональные особенности внешнеэкономической деятельности, интеграционные процессы, детально изучены факторы, оказывающие влияние на процесс лекарственного обеспечения. Наиболее значимыми из них по результатам ранжирования оказались медико-демографические факторы (табл. 1).

Приведенные данные показывают, что первое место занимали болезни системы кровообращения, далее шли несчастные случаи, отравления и травмы, а третье место принадлежало новообразованиям. Анализ частоты ряда заболеваний за 2005–2006 гг. отразил значительный рост числа инфекций, в т.ч. дизентерии, в сентябре 2005 г. и рост заболеваемости активным туберкулезом в зимние месяцы (рис. 1). Анализ заболеваемости является неотъемлемой частью исследования процесса лекарственного обеспечения, так как данный фактор формирует ассортиментную и товарную политику [7, 8].

Сахалинская область – единственная островная область в России. Ее география непосредственно влияет на экономическое развитие, в том числе и на лекарственное обеспечение. С одной стороны, это привлекательность для вложения иностранного ка-

питала, ведь именно за счет внешнеэкономической деятельности региону удается компенсировать отрицательные последствия удаления от основных промышленных центров, с другой – высокие транспортные расходы.

Исходя из этого, для оптимизации работы аптеки совместного предприятия на следующем этапе применен метод поэтапного калькулирования. Поэтапное калькулирование дает возможность проводить анализ рентабельности как отдельных видов лекарственных средств, так и всего ассортимента продукции с точки зрения рентабельности целевых групп [4]. Поэтапное калькулирование основывается на определении ряда покрытий, которые рассчитываются поэтапно и включают все большее количество затрат. То есть поэтапное калькулирование построено на определении цепочки взаимосвязанных дифференциальных издержек и формируемых с их учетом покрытий. Под дифференциальными издержками понимаются расходы, зависящие от изменения затрат в связи с принимаемым управленческим решением. В свою очередь покрытие характеризует изменение результата деятельности в связи с принимаемым управленческим решением [5, 6].

Предложена экономико-математическая модель поэтапного калькулирования и даны рекомендации по ее использованию в аптеке:

$$CM_1 = \sum_{i=1}^n (Vi \times Pi - VCi),$$

$$CM_2 = \sum_{i=1}^n (Vi \times Pi - VCi - FCj),$$

$$CM_3 = \sum_{j=1}^m (CM_2 - FCj),$$

$$CM_3 = \left[\sum_{j=1}^m (CM_2 - FCj) - FC \right],$$

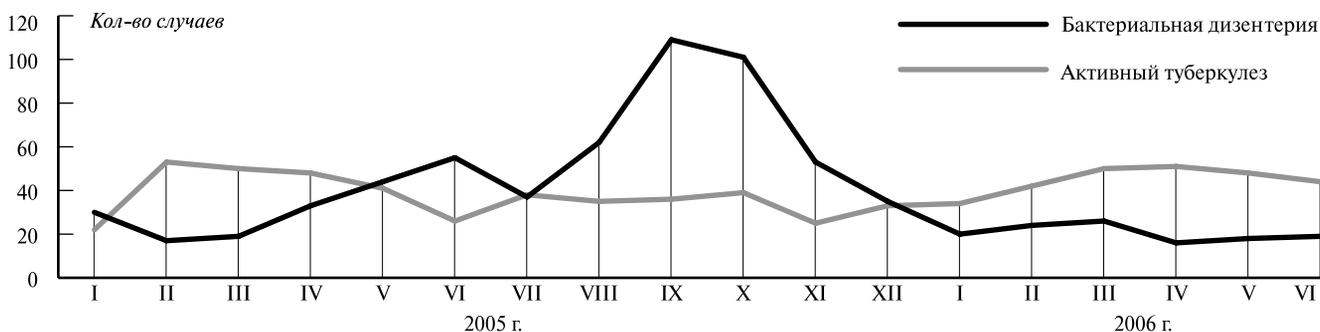


Рис. 1. Заболеваемость населения отдельными инфекциями на территории Сахалинской области.

Таблица 2

Результаты поэтапного калькулирования ассортиментных позиций

Рейтинг	Наименование группы	Балл	Лидеры в предлагаемом ассортименте
1	Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему	589	Актилизе, козаар, липримар
2	Средства для лечения инфекционных заболеваний	517	Ципробай, клацид, аугментин
3	Витамины и родственные препараты	432	Центрум, витрум, упсавит, витамин С
4	Вакцины	368	Аваксим, ваксигрипп, FSME
5	Нестероидные противовоспалительные средства	273	Целебрекс, ибупрофен, диклофенак
6	Наркотические анальгетики	117	Морфин, промедол

где CM_1 – покрытие на отдельные ассортиментные позиции в рамках вида продукции в денежном выражении, CM_2 – покрытие на отдельные виды продукции в денежном выражении, CM_3 – покрытие на отдельные ассортиментные группы видов продукции в денежном выражении, I – результат деятельности предприятия (прибыль или убыток) в денежном выражении, V – объем реализации продукции в натуральном выражении, P – ценовой фактор, VC – переменные дифференциальные издержки, FC – постоянные дифференциальные издержки, i – вид продукции в ассортименте предприятия ($i=I... \dots n$, где n – число видов продукции), j – вид ассортиментной группы в ассортименте предприятия ($j=I... \dots m$, где m – число ассортиментных групп).

В результате поэтапного калькулирования наибольший балл и первое место в рейтинге получила группа средств, действующих на сердечно-сосудистую систему, лидерами в которой стали актилизе, козаар и липримар. Второе место заняли средства для лечения инфекционных заболеваний, лидеры в этой группе – ципробай, клацид, аугментин. На третьем месте оказалась группа витаминов и родственных им препаратов (табл. 2).

На следующем этапе была разработана комплексная программа по лекарственному обеспечению, которая включала:

- обоснование необходимого перечня медикаментов и расходных медицинских материалов с соблюдением международных стандартов ISOS и законодательства РФ;
- разработку алгоритма действий, направленных на обеспечение качества лекарственных средств и повышения качества фармацевтической деятельности на всех этапах при поступлении, хранении, учете и отпуске медикаментов;
- разработку методических указаний о режиме работы мобильных медицинских бригад на строительстве объектов по шельфовым проектам на территории Сахалинской области;
- разработку методических рекомендаций по утилизации лекарственных средств с истекшим сроком годности.

Таким образом, использование метода поэтапного калькулирования позволило оптимизировать работу аптеки совместного предприятия, выявить наиболее рентабельные ассортиментные группы и виды фар-

мацевтической продукции и, соответственно, обобщая маркетинговые исследования рынка, разработать ассортиментную политику предприятия, ориентированную на его развитие.

Литература

1. Басок А.В., Мартиросян А.С. // *Менеджер*. – 2002. – № 5. – С. 71–78.
2. Васильева О. // *Корпоративные системы*. – 2000. – № 4. – С. 22–26.
3. Доклады Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Сахалинской области «Социально-экономическое положение Сахалинской области в 2004–2005 гг.». – Южно-Сахалинск, 2005.
4. Кобина С.А. // *Ремедиум*. – 1999. – № 4. – С. 38–44.
5. Котлер Ф. *Маркетинг-менеджмент / пер. с англ.* – СПб. : Питер Ком, 1999.
6. Краснокутский А.Б., Лагунова А.А. *Фармаэкономика*. – Т. 1. [Системный анализ мирового фармацевтического рынка]. – М. : Классик-Консалтинг, 1998.
7. Мнушко З.Н., Евтушенко Е.Н. // *Провизор*. – 2004. – № 20. – С. 5–8.
8. Паршина Н.И., Ветютнева Н.А. // *Фармацевтический журнал*. – 2003. – № 5. – С. 3–6.
9. Campbell D., Cerasa D., Williams J. *International SOS Pharmacy Service SOPP*. – Singapore : SOS CIS Region Pharmacy Management Committee, 2002.

Поступила в редакцию 21.06.06.

THE USAGE OF STEP CONTRIBUTION REPORTING METHOD IN OPTIMIZATION OF PHARMACY PERFORMANCE OF JOINT VENTURE

N.I. Yeliseeva

Far-Eastern State Medical University (Khabarovsk), Pharmacy ZAO «AEA International (Sakhalin) ZAO» (Yuzhno-Sakhalinsk)
 Summary – The nowadays situation of market relations development in Russia's economy, bring forward a number of problems in pharmaceutical enterprises' performance, connected with the importance of providing their competitiveness. Given that the choice of strategic development with account of internal and external environment, within which the enterprise operates, gains the most important significance. The technique of competitiveness assessment, based on the procedures of indicative analysis, including the step contribution reporting is applied nowadays. The usage of step contribution reporting provides an opportunity to perform profitability analysis of special kinds of drugs' items, as well as assortment of pharmaceutical production from target groups' profitability point of view, and respectively, being geared to marketing research, to work out assortment policy of enterprise, catering on its development.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 82–84.

УДК 616-007-053.1+616-056.7]-07-084(571.63)

С.В. Воронин, Ф.Ф. Антоненко

ИТОГИ СОЗДАНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Владивостокский государственный медицинский университет,
ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН (г. Владивосток),
Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток)

Ключевые слова: медицинская генетика, пренатальная диагностика.

Учитывая сложившуюся в Российской Федерации неблагоприятную демографическую ситуацию, для которой характерны снижение рождаемости, высокие уровни заболеваемости, инвалидности и смертности, нерегулируемые государством миграционные потоки, вопросы профилактики здоровья населения, особенно детского, являются приоритетными для здравоохранения [10].

Согласно данным большинства исследователей, влияние наследственных заболеваний на популяционное здоровье доходит до 30% [2, 12]. Моногенные наследственные заболевания и синдромы являются одной из причин детской инвалидности. Взятые в отдельности моногенные синдромы редки, но в сумме их частота столь значительна, что представляет серьезную проблему для здравоохранения [11]. При анализе причин детской инвалидности и структуры наследственной патологии между ними отмечается высокое сходство. Частота хромосомных болезней среди новорожденных составляет около 0,5%. Данная патология занимает в структуре детской инвалидности более значительное место, чем это принято считать. Это стало особенно ясно с внедрением новых методов исследования хромосом (например, FISH-диагностики) [3, 13]. Установлено, что хромосомные аномалии обнаруживаются у 13,5% умственно отсталых детей [6, 14]. Среди причин возникновения множественных врожденных пороков развития хромосомная патология занимает до 60%, а при изолированных пороках — до 6%. По данным экспертов ООН и Всемирной организации здравоохранения, число инвалидов в мире составляет 10–15%. Низкая частота этой патологии в России и бывшем СССР (от 1 до 3%) связана с жесткими критериями определения инвалидности. Ведущими причинами детской инвалидности являются врожденная и наследственная патология, хромосомные болезни, болезни внутриутробного и перинатального периодов [8]. Врожденные пороки развития (ВПР) и наследственные заболевания (НЗ) занимают второе место

среди причин детской и младенческой инвалидности и смертности. Доказано, что основные причины детской инвалидности связаны с неудовлетворительным состоянием здоровья женщин репродуктивного возраста и воздействием неблагоприятных факторов в пренатальный период [5]. До 40% ранней младенческой смертности и детской инвалидности обусловлены наследственностью. Около 30% коек в педиатрических стационарах оказывают медицинскую помощь больным с наследственной патологией [9].

Учитывая широкую распространенность и тяжесть клинических проявлений ВПР и НЗ, создание комплексной системы их профилактики и ранней диагностики является одной из приоритетных задач здравоохранения [4, 6, 7, 11]. Внедрение ее в практическое здравоохранение дает значительные медицинские и социальные эффекты [1, 14]. В настоящее время в Приморском крае разработана и внедрена комплексная многоуровневая система профилактики ВПР и НЗ, которая проводится на трех этапах: прегравидарном, пренатальном и постнатальном.

Нами был проведен анализ реализации основных мероприятий в данной области в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 19 городов и поселков Приморского края.

Первый этап — прегравидарный — осуществляется на 1-м уровне акушерско-гинекологической службой, на 2-м — центрами планирования семьи и репродукции (Владивосток, Уссурийск) и краевой медико-генетической консультацией (КМГК), на 3-м — федеральными учреждениями (медико-генетический научный центр РАМН, НИИ медицинской генетики г. Томска). На прегравидарном этапе проводится обследование и, если необходимо, лечение супружеской пары, подготовка к зачатию.

При анализе собственного материала были выявлены типичные ошибки ведения супружеских пар. На первом месте по распространенности стояла недооценка врачами необходимости обследования не только женщины, но и ее супруга, на втором — неумение интерпретировать лабораторные показатели, на третьем — недостаточное знание возможностей существующей лабораторной и клинической базы. В ряде случаев решение вопросов профилактики, а также создания беременности вызывало затруднения на 1-м уровне прегравидарного этапа, в связи с чем супружеская пара передавалась на 2-й уровень. Большой проблемой являлось бесплодие супружеских пар, доля которого, по данным статистических исследований, в Российской Федерации среди фертильного (по возрасту) населения составляет до 20%. Большой части из них было возможно оказание медицинской помощи на 1-м этапе. В ЛПУ всех указанных территорий края полностью или частично отсутствовала преемственность в работе акушерско-гинекологической и педиатрической служб. Так, информация о 50% детей, родившихся с ВПР и НЗ, не была передана врачу акушеру-гинекологу, а соответственно,

женщина при последующих беременностях могла быть не отнесена к группе повышенного риска и не направлена в КМГК для планирования беременности. Согласно полученным данным, менее 35% супружеских пар, нуждавшихся в коррекции состояния здоровья, получили необходимую медицинскую помощь на 1-м этапе. Только около 20% супружеских пар проводили мероприятия, способствующие снижению риска развития у ребенка ВПР и НЗ. В связи с этим беременность наступала у женщин, которые имели инфекции, передающиеся половым путем, вирусные, соматические и другие заболевания. Соответственно, они попадали в группу повышенного риска по рождению ребенка с ВПР и НЗ и требовали более высокого уровня диагностики и в ряде случаев лечения на втором (пренатальном) этапе.

Внедрение только общедоступных мероприятий первого этапа (не требующих значительных финансовых затрат от семьи), таких как прием витаминов (в первую очередь фолиевой кислоты), а также отказ от употребления наркосодержащих веществ, алкоголя и др., иммунизация от краснухи, выбор негормонального метода контрацепции перед зачатием, ограничение контакта с тератогенными веществами, позволяют снизить риск ВПР плода до 30%.

На 2-м уровне первого этапа оказывается в первую очередь квалифицированная и специализированная медицинская помощь, включающая высокотехнологические методы диагностики и лечения. Составляется и реализуется план ведения супружеской пары до наступления беременности. В 25–30% случаев возможно возвращение пары для реализации плана на 1-й уровень. Ежегодно в КМГК по поводу прогноза дальнейшего деторождения консультируется до 1000 пациентов. Около 50% из них – это пациенты из районов края. Для ретроспективного консультирования обращается 90–95%, для проспективного – 5–10% семей. Необходимость в цитогенетической диагностике возникает в 30–35% случаев, и ежегодно проводится до 400 исследований кариотипа, которые в 5% случаев выявляли нарушения. Примерно 40% пациентов требуются обследования на наследственные болезни обмена веществ. Среди этого контингента выявлялось до 10–15% лабораторных изменений. В КМГК идет оборудование лаборатории молекулярных методов диагностики. В 2006 г. планируется начать исследования на часто встречающиеся наследственные заболевания и гены наследственной предрасположенности. До настоящего времени до 5% пациентов рекомендовалось выполнение таких исследований в федеральных центрах медицинской генетики.

На 3-м уровне прегравидарного этапа проводится молекулярно-генетическое обследование пациентов (и членов их семей), имеющих наследственные заболевания, сложные хромосомные aberrации, или родственников с такой патологией. При выявлении патологических генов определяется риск рождения больного ребенка и дается информация о возмож-

ности диагностики данной патологии на ранних стадиях беременности в КМГК. Число обследованных пациентов пока еще не доходит до 1% от числа семей, состоящих на диспансерном учете.

Второй этап – пренатальный – реализуется ЛПУ акушерско-гинекологической службы (1-й уровень), КМГК (2-й уровень) и федеральными учреждениями: медико-генетический научный центр РАМН, НИИ медицинской генетики в Томске и др. (3-й уровень). На 1-м уровне проводится бактерио- и серологическое обследование беременной, скрининг сывороточных маркеров, ультразвуковое исследование плода, назначаются витамины (в первую очередь фолиевая кислота), отбираются и направляются в КМГК беременные с высоким риском рождения детей с ВПР и НЗ и другие мероприятия. На 2-м уровне также проводится медико-генетическое консультирование беременных группы высокого риска по рождению ребенка с ВПР и НЗ, ультразвуковое исследование плода, инвазивная пренатальная диагностика, на 3-м выполняются молекулярно-генетические методы исследования плода с привлечением телемедицинских технологий (для сложных случаев ВПР).

Было установлено, что при реализации мероприятий на 1-м уровне пренатального этапа имеется ряд проблем. Даже во Владивостоке в соответствии со стандартами обследовалось менее 60% женщин, при этом только 70% беременных группы высокой степени риска направлялись в КМГК. Охват обследованиями на других территориях края колебался от 50 (г. Находка) до 20% (п. Кавалерово). Основной проблемой территорий является затрудненность исследований сывороточных маркеров патологии плода у беременной. В настоящее время в КМГК в сроке 9–13 недель проводятся определение протеина, ассоциированного с плацентой (также по желанию возможно обследование на свободный хорионический гонадотропин), в 16–20 недель – α -фетопротеина, хорионического гонадотропина, неконъюгированного эстриола. В северных территориях Приморья доля беременных, которым проводились данные анализы, составляла от 3 до 10%. Согласно приказам ДЗ АПК, исследования на протеин, ассоциированный с плацентой, α -фетопротеин и хорионический гонадотропин должны выполняться в КМГК. В ряде случаев, особенно в крупных городах, врачами акушерами-гинекологами государственных ЛПУ женщины направлялись в лаборатории, не определенные нормативными документами ДЗАПК для данной деятельности. За 2004–2005 гг. по стандарту на сывороточные маркеры было обследовано всего 10% беременных, у которых выявлено 4 плода с хромосомной патологией (подтвержденной цитогенетически). В то же время (согласно данным КМГК) анализы, выполненные в лабораториях других ЛПУ, выявили одного пациента с хромосомной аномалией и не были диагностированы 7 случаев болезни Дауна. Основными причинами такой ситуации являются отдаленность ряда территорий (невозможность приезда

беременной для сдачи анализов во Владивосток), плохая материальная обеспеченность семей, низкая ответственность и медицинская грамотность части врачей акушеров-гинекологов (до 40% врачей не умеют или затрудняются проводить интерпретацию анализов).

Ультразвуковое исследование плода должно проводиться не менее чем втрое в сроках 10–14, 20–24 и 32–34 недели беременности. В 2004–2005 гг. более чем 90% беременных проведено ультразвуковое исследование плода (более чем 70% – неоднократно). В соответствии со стандартами в крупных городах обследовано около 70%, в поселках же – всего 35–40%. Больше 50% случаев патологии плода этим методом выявлено не было. Основными причинами недиагностированных ВПР являлись низкая квалификация врача ультразвуковой диагностики, устаревшее оборудование, нерегламентируемые сроки обследования. Кроме этого обращает на себя внимание отсутствие на пяти территориях края стандартизированного протокола ультразвукового исследования плода.

Бактерио- и серологическое обследование проводится беременным в городах до 80% в полном объеме, в поселках его уровень колеблется от 20 до 70%. Причины такого низкого охвата такие же, как и при исследовании сывороточных маркеров. Кроме этого в 15–20% случаев их результаты были неверно интерпретированы врачами, не были назначены необходимое дообследование и консультации специалистов.

В КМГК должны направляться беременные из группы высокого риска по рождению ребенка с ВПР и НЗ, с наличием сывороточных маркеров патологии плода. Сюда же относятся женщины в возрасте 35 лет и старше, женщины, возраст мужа которых 45 лет и старше, а также лица, имеющие в семье носительство сбалансированной перестройки хромосом или семейную отягощенность известным моногенным заболеванием. В эту группу входят беременные, у которых при ультразвуковом исследовании выявлены ВПР или ультразвуковые маркеры хромосомной патологии плода, а также женщины, перенесшие на ранних стадиях беременности острое воспалительное или инфекционное заболевание. Необходимо учитывать и проведение на ранних стадиях развития плода лечебных или реабилитационных мероприятий, обладающих тератогенным эффектом, наличие в анамнезе рождения ребенка с наследственной или врожденной патологией.

На 2-м уровне пренатального этапа в КМГК проводится медико-генетическое консультирование, исследование сывороточных маркеров патологии плода, ультразвуковое исследование, инвазивные пренатальные манипуляции. Ежегодно в КМГК обращалось для консультации более 1500 беременных, не направлены акушерами-гинекологами были не менее 1000 женщин, кроме этого не смогли пройти медико-генетическое консультирование в связи отсутствием средств на дорогу около 300 и отказались от консультации до 200 пациентов. При этом до 60% женщин из группы риска рождения ребенка по возрасту одного из супругов на-

правлены в КМГК не были. Почти у 40% направленных мероприятия пренатальной диагностики в ЛПУ по месту жительства либо не проводились, либо проводились не в полном объеме или в нерегламентируемые сроки. Это негативно сказалось на выполнении задач медико-генетического консультирования, в том числе и на отборе группы беременных с повышенным риском хромосомной патологии плода для инвазивной пренатальной диагностики. Проведено более 3000 исследований протеина, ассоциированного с плацентой, α -фетопротеина и хорионического гонадотропина, выявлено 181 изменение. Было выполнено около 1500 ультразвуковых исследований плода второго уровня, во время которых выявлено 67 ВПР. Примерно 650 женщинам была предложена инвазивная пренатальная диагностика.

Инвазивная пренатальная диагностика осуществляется в Приморском крае с 1998 г. Применяются биопсия хориона, плацентоцентез, кордоцентез. Ежегодно проводится более 300 процедур. На долю биопсий хориона приходится только 30% исследований, что говорит о позднем направлении пациентов в КМГК. Инвазивная пренатальная диагностика только за 2002–2005 гг. позволила предотвратить рождение 42 детей с хромосомной патологией. Несмотря на существующую нормативную базу, регламентирующую потоки пациентов, в настоящее время эта диагностика выполняется менее чем 40% беременных, которым она показана. Больше всего беременных, не прошедших инвазивную пренатальную диагностику, было среди возрастных супружеских пар и пациентов, прошедших и/или не прошедших сывороточный скрининг на патологию плода не в соответствии со стандартами.

К другим мероприятиям, проводимым на пренатальном уровне, относятся внутриутробные лечебные инвазивные вмешательства: амниоцентез, пункция жидкостных образований плода (киста яичника, асцит живота, гидроторакс, гидроперикард), которых проводилось до 30 в год. Исследования на резус-фактор плода и наличие вирусных и других инфекций позволяют акушеру-гинекологу с 21-й недели решать вопрос о дальнейшей тактике ведения беременности.

На 3-м уровне в федеральных центрах выполняются молекулярно-генетические исследования биологического материала после инвазивных пренатальных процедур (на некоторые моногенные заболевания и в случаях сложных хромосомных перестроек у плода). Было сделано 6 таких исследований. Также проводятся телемедицинские консультации по сложным случаям ВПР (например, в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН).

Третий этап – постнатальный – также реализуется на трех уровнях. 1-й – ЛПУ всех профилей, в которых проводится отбор пациентов для медико-генетической консультации. Данный отбор происходил недостаточно эффективно и своевременно. До 40% пациентов обращались к генетику в выраженной стадии заболевания. В случае болезни Дауна, которая

должна быть диагностирована сразу после рождения, в КМГК имеется 9 наблюдений обращения родителей с детьми в возрасте от 10 до 15 лет. Начиная с 1995 г. на территории Приморского края реализуется программа массового обследования новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. Уровень обследования в год введения скрининга составил 46,8%, в 1995-2000 гг. — менее 70% (при нормативе 95%). В 2005 г. он дошел до 96% (при нормативе 99%). В соответствии с этим ряд детей с врожденным гипотиреозом и фенилкетонурией не был выявлен, и не было начато своевременное лечение.

2-й уровень постнатального этапа реализуется КМГК, где ежегодно консультируется до 800 пациентов с подозрением на наследственное заболевание или ВПР. Проводится биохимическое обследование новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. Дети с фенилкетонурией ставились на диспансерный учет, регулярно проходили обследование, получали лечебное питание. В настоящее время по этой категории в возрасте до 12 лет на учете состоит 21 ребенок. Начиная с 2004 г. возникли сложности с обеспечением группы больных старше года безбелковыми гидролизатами (которое ранее проводил МЗ РФ), что приводит к нарушению лечения и нарушению состояния здоровья детей. Также с 2004 г. имеется проблема с обеспечением реагентами для скрининга врожденного гипотиреоза, которые поставляет МЗ СР РФ с задержками до 4–5 месяцев, что приводит к несвоевременному обследованию новорожденных и позднему началу лечения.

3-й уровень постнатального этапа — федеральные центры медицинской генетики, в которых проводятся молекулярно-генетические исследования у пациентов с моногенной патологией и сложными хромосомными aberrациями.

Создание комплексной системы профилактики и ранней диагностики ВПР и НЗ имеет не только медико-социальный, но и экономический аспект. Например, стоимость содержания одного пациента с болезнью Дауна составляет до 300 000 рублей в год, а продолжительность его жизни, по данным разных авторов, от 26 до 45 лет, т.е. рождение ребенка с этим заболеванием наносит экономический ущерб на сумму порядка 10 млн рублей.

Таким образом, в настоящее время в Приморском крае имеется вся необходимая нормативная база, трехуровневая комплексная система профилактики и ранней диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний, позволяющая предотвращать зачатие ребенка с ВПР или НЗ, с высокой степенью достоверности диагностировать эту патологию внутриутробно, а в ряде случаев проводить пренатальную коррекцию; своевременно выявлять и начинать ранее лечение пациентов с фенилкетонурией, врожденным гипотиреозом, другими наследственными заболеваниями и ВПР. Для повышения эффективности работы системы требуется в первую очередь повы-

шение квалификации и ответственности врачей ЛПУ, решение вопросов о преемственности в работе служб, а также полное и своевременное государственное финансирование мероприятий программ профилактики и ранней диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний.

Литература

1. Барашнев Ю.И. // *Рос. вест. перинат. педиатр.* — 2002. — Т. 1. — С. 6–11.
2. *Борьба с наследственными болезнями : Доклад научной группы ВОЗ.* — М. : Медицина, 1997. — № 865.
3. Бочков Н.П. *Клиническая генетика.* — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004.
4. Головатая Е.И. // *Достижения мед. науки Белоруссии : сб. трудов.* — 2004. — Т. 9. — С. 21.
5. Доскин В.А. // *Рос. вест. перинатологии и педиатрии.* — 1998. — № 4. — С. 54–57.
6. Зелинская Д.И. // *Рос. педиатр. журн.* — 2001. — Т. 2. — С. 4–7.
7. Козлова С.И. // *Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней : сб. тез. докладов.* — М., 1997. — С. 59–63.
8. Козлова С.И. Осипова Р.И. // *Материалы конгресса педиатров России.* — М., 1995. — С. 226–227.
9. Кузнецова, В.Г. Вахарловский, В.С. Баранов и др. // *Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы.* — СПб. : Издательство Н-Л, 2002.
10. Новиков П.В. // *Акушерство и гинекология.* — 2006. — № 2 — С. 3–7.
11. Шаранова О.В., Корсунский А.А., Баклаенко Н.Г., Поспелова Л.В. // *Рос. вест. перинат. педиатр.* — 2002. — Т. 2. — С. 5–9.
12. Forfar J.O. // *Forfar and Arniel's textbook of pediatrics.* — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992. — P. 24–27.
13. Pai S.G. *Handbook of Chromosomal Syndromes.* — Bargaoncar-Hoboken : Wiley-Liss, 2003
14. Rimoin D.L. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics.* — London, N.-Y., Toronto : Churchill Livingstone, 2002.

Поступила в редакцию 22.05.06.

THE RESULTS OF CREATION OF COMPLEX SYSTEM OF PROPHYLAXIS AND EARLY DIAGNOSTICS OF CONGENITAL ANOMALIES AND HEREDITARY DISEASES IN PRIMORYE

S.V. Voronin, F.F. Antonenko
 Vladivostok State Medical University, Far-Eastern Branch of the Scientific Center of Medical Ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Regional Center of Mother and Child (Vladivostok)
 Summary — In Primorsky Region the complex multilevel system of diagnostics and prophylaxis of congenital anomalies and hereditary diseases is introduced and it is carried out at three stages: before pregnancy, prenatal and postnatal. All stages are realized by three levels: the first — treatment-and-prophylactic facilities of the region, the second — regional medico-genetic consultation and the centers of planning of family and a reproduction, the third — federal centers.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 85–88.

УДК: 615.1:614.35

М.В. Волкова, Е.Б. Кривелевич, Е.А. Смирнова

ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРОЛЛИНГА ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМОЙ НА ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ УРОВНЕ

Приморский краевой медицинский информационно-аналитический центр (г. Владивосток)

Ключевые слова: контроллинг, ABC-система, лекарственное обеспечение.

Каждое учреждение следует своей стратегии, которая реализуется через определенную инфраструктуру и организацию внутренних процессов, объединенных понятием «контроллинг». Система контроллинга является частью организационной структуры учреждения и в наиболее общем виде определяется как интегрированная система управления [8].

Важнейшими составными элементами системы управления, на которой базируется контроллинг, являются планирование, контроль и информационное обеспечение. Ф. Писсаров и Е. Попов дали определение основных терминов системы контроллинга [3]:

- планирование — определение действий, необходимых для достижения оперативных и стратегических целей, т.е. превращение целей в планы;
- управленческий учет — отражение в удобной форме финансово-хозяйственной деятельности предприятия в ходе выполнения плана. Ориентирован на внутренних пользователей информации, в отличие от учета бухгалтерского или налогового, и состоит из таких элементов, как расчет затрат и объемов производства. Организация потоков информации внутри предприятия;
- мониторинг — наблюдение за процессами, происходящими на предприятии, в необходимом временном и пространственном режимах;
- контроль — оценка свершившегося и соответствия фактических показателей плановым.

Системы информационного обеспечения, планирования и контроля не могут быть построены независимо друг от друга. Процесс контроллинга начинается с планирования, в ходе которого устанавливаются показатели результативности работы учреждения в течение определенного периода. Планирование, как правило, основывается на использовании всего объема исходной информации, а система информационного обеспечения, в свою очередь, ориентирована на улучшение методов сбора, обработки и анализа исходной информации. При сравнении плановых и фактических данных устанавливаются причины отклонений, с последующим устранением ошибок и разработкой корректирующих мероприятий.

Несмотря на то что термин «контроллинг» имеет английские корни, исторически наибольшее влияние на его доктрину оказала немецкая школа бизнес-администрирования. Концепция контроллинга постоянно

развивается, хотя среди ее сторонников до настоящего времени нет единого мнения при его определении и характеристики перечня функций. Так, П. Хорват считал, что контроллинг представляет собой функцию поддержки руководства по координации всех подсистем менеджмента, ориентированную на результат (координация). По мнению Х.-Ю. Кюппера, это координация системы управления на предприятии (координация). Й. Вебер определял контроллинг как элемент управления социальной системой, выполняющий главную функцию поддержки руководства при решении им общей задачи координации системы управления (координация). М. Лукашевич считал, что это — целостная концепция экономического управления предприятием, направленная на выяснение всех шансов и рисков, связанных с получением прибыли (информационное обеспечение) [4]. Наиболее точным, по нашему мнению, можно считать определение Дитера Хана: «Контроллинг — это автоматизированная система управления управлением» [7].

Множественность определений объясняется принадлежностью авторов к разным научным школам организационного управления. В Германии преобладает научное обоснование принципов и методов контроллинга, а в США и некоторых европейских странах больше внимание уделяется его инструментам и их практическому применению в различных ситуациях. Отличия американской и немецкой моделей состоят в уровне принятия решений. Немецкая модель концентрируется на задачах внутреннего учета, а американская охватывает также задачи управления финансами и информационные технологии. Анализ литературных источников позволяет выделить шесть концепций контроллинга, сформировавшихся к настоящему времени [2]:

- управленческий учет (80-е годы XX века);
- управленческая информационная система (конец 80-х годов XX века);
- планирование и контроль (начало 90-х годов XX века);
- координация (90-е годы XX века);
- управление управлением (конец 90-х годов XX века);
- координация процесса принятия решений (XXI век).

Контроллинг представляет собой обратную связь в контуре управления за счет выбора организационного, математического и информационного (технического, программного, лингвистического) обеспечения. Цель контроллинга — информационная поддержка управленческих решений для повышения их качества [6]. Концепция контроллинга является стержнем, вокруг которого должны быть объединены основные элементы организации и управления деятельностью [1], а именно:

- все категории бизнес-процессов и их затраты;
- центры ответственности предприятия;
- системы планирования и бюджетирования, формируемые на основе центров ответственности предприятия;

- система управленческого учета, построенная на основе центров ответственности и их бюджетов;
- система стратегического управления, основанная на анализе цепочки ценностей, анализе стратегического позиционирования и анализе затратообразующих факторов;
- информационные потоки (документооборот), позволяющие оперативно фиксировать текущее состояние выполнения бюджетов центров ответственности;
- мониторинг и анализ результатов финансово-хозяйственной деятельности предприятия;
- выявление причин отклонений и формирование управляющих воздействий в рамках центров ответственности.

Концепция контроллинга основывается на следующих положениях [3]:

- предприятие является системой с определенным набором целей, части которой тесно взаимосвязаны;
- деятельность предприятия ориентирована на достижение запланированных показателей;
- контроллинг выступает интегрирующей и координирующей подсистемой контура управления, он обеспечивает инструментальную и методическую базу поддержки принятия управленческих решений.

Инструментарий контроллинга можно классифицировать по двум критериям: области применения – какие задачи помогает решить данный инструмент (табл. 1) и по периоду действия – оперативный, или стратегический. Стратегический контроллинг, ориентированный на долгосрочные перспективы, должен обеспечить выживаемость предприятия, отслеживание намеченных целей и достижение устойчивого долгосрочного преимущества перед конкурентами. Объектами контроля, а следовательно, и контролируемые величинами являются такие показатели, как цели, стратегии, потенциалы и факторы успеха, сильные и слабые стороны предприятия, шансы и риски, рубежи и последствия.

Главной целью оперативного контроллинга, ориентированного на краткосрочные задачи, является создание такой системы управления, которая помогает эффективно решать задачи, стоящие перед предприятием, а также оптимизирует соотношение «затраты – прибыль».

Последние годы контроллинг активно внедряется в здравоохранении. И хотя особая специфика отрасли состоит в значительной степени из государственного вмешательства, изменение рамочных правовых условий служит стимулом к его развитию. Одним из направлений является использование контроллинга в системе лекарственного обеспечения при реализации территориальной программы государственных гарантий оказания населению бесплатной медицинской помощи.

Закупка лекарственных средств (ЛС) осуществляется медицинскими учреждениями в соответствии с формуляром, утвержденном приказом учреждения,

Таблица 1

Инструментарий контроллинга по областям применения [3]

Область применения	Инструментарий
Учет	Система управленческой отчетности; отчеты о хозяйственной деятельности, в том числе сводные; учетные формы; показатели управленческого учета; методы анализа отчетности.
Организация потоков информации	Система документооборота; карта бизнес-процессов.
Планирование	Анализ и оптимизация объема заказов; ABC-анализ; методики ценообразования; бюджетирование; определение целевых издержек; планирование загрузки мощностей и др.
Мониторинг и контроль	Система раннего предупреждения; анализ разрывов; контроль соответствия фактических показателей плановым; анализ издержек по центрам учета и отчетности.

а лекарственное обеспечение в масштабах субъекта федерации определяется территориальным перечнем, утверждаемым соответствующим органом управления здравоохранением. Но если на уровне лечебно-профилактических учреждений система информационного обеспечения регламентирована приказом МЗ РФ № 494 «О совершенствовании деятельности врачей – клинических фармакологов» (посредством проведения ABC-анализа¹), то на уровне субъекта федерации механизм контроллинга не реализован, поскольку процесс планирования и контроль за закупками осуществляется в условиях информационного вакуума. Лекарственное обеспечение в рамках территориальной программы государственных гарантий осуществляется в соответствии с перечнем жизненно важных ЛС и формулярным перечнем. Внесение изменений в данный перечень осуществляется по решению формулярной комиссии, основывающемуся на принципах доказательной медицины. Тем не менее в арсенале комиссии для обоснования управленческих решений существует лишь экспертиза формулярных перечней лечебно-профилактических учреждений, чего явно недостаточно. Основной дефект в построении системы контроллинга лекарственного обеспечения в рамках формулярной системы заключен на этапе управленческого учета как основной части информационного обеспечения.

Под управленческим учетом в здравоохранении понимается процесс идентификации, измерения, накопления, анализа, подготовки, интерпретации

¹ ABC: в группу А сводятся ЛС, на которые приходится 80% затрат, в группу В – ЛС, на которые приходится 15% затрат, и в группу С – ЛС, на которые приходится 5% затрат.

Таблица 2

Результаты АВС-анализа по краевым учреждениям за 2003–2004 гг.

Год	Число лечебно-профилактических учреждений, включенных в исследование	Объем финансовых затрат		
		всего, тыс. руб.	ЛС, не включенные в перечень жизненно важных	
			тыс. руб.	%
2003	23 (краевого подчинения)	49 342,78705	3 923,60933	7,95
2004	29 (краевого подчинения)	66 698,00346	3 195,29164	4,79
	83 (всех форм собственности)	161 941,39016	11 292,67044	6,97

и предоставления медико-экономической и финансовой информации, на основании которой принимаются оперативные и стратегические решения. Управленческий учет охватывает систему управления деятельностью в целом, включая стратегическое управление, оценку деятельности системы, ее подразделений и функциональных блоков, контроля и планирования хозяйственной деятельности и обеспечения оптимального использования материальных, финансовых и кадровых ресурсов. Управленческий учет по своему характеру является аналитическим. В качестве базовых компонентов системы управленческого учета и анализа в целях настоящих рекомендаций рассматриваются учет и управление затратами, разработка показателей деятельности, а также стратегическое и оперативное планирование деятельности.

Основной целью управленческого учета является предоставление полного комплекса фактических, плановых и прогнозных данных о функционировании системы здравоохранения по экономическим и производственным показателям, также включая представление данных в разрезе структурных и производственных подразделений, центров затрат и прибылей, с целью обеспечения возможности принимать экономически взвешенные управленческие решения.

Исходя из важности данного этапа в построении системы контроллинга и по аналогии с функционированием на уровне лечебно-профилактического учреждения мы рекомендуем применение АВС-анализа для оценки обоснованности затрат на лекарственное обеспечение в масштабах субъекта федерации. Выбранный метод как способ определения и учета затрат является одним из основных инструментов оперативного контроллинга.

Применение метода АВС обеспечивает гораздо более точное описание затрат и рациональность проводимых закупок. Это позволяет организации вырабатывать обоснованные решения. Кроме того, разнесение затрат по счетам может использоваться, чтобы исключать малоценные высокзатратные виды деятельности и, следовательно, уменьшать издержки, что немаловажно, например, при проведении функционально-стоимостного анализа, определения обоснованности закупок ЛС и в других случаях.

Тем не менее, как показывает международный опыт, наиболее эффективным путем оптимизации использования финансовых средств на лекарственное обеспечение является отбор самими врачами огра-

ниченного количества препаратов с установленной клинической ценностью и формирование списка необходимых лекарств по принципу «снизу вверх» [5]. В такой ситуации мониторинг закупок ЛС и проведение по этим данным АВС-анализа является необходимым условием оценки функционирования многоуровневой формулярной системы и позволяет поддерживать адекватность территориального формуляра потребностям лечебно-профилактических учреждений.

Применение методики АВС позволяет получить целостное представление о том, как работает формулярная система на всех уровнях, начиная от структурного подразделения и заканчивая здравоохранением территории в целом. В частности, помогает решить следующие задачи:

- установить суммы, затраченные на неформулярные ЛС;
- провести анализ применения неформулярных ЛС;
- внести изменения в формулярный перечень;
- планировать закупки ЛС на предстоящий период.

С целью отработки механизма системы информационного обеспечения с последующим внедрением оперативного контроллинга в сфере лекарственного обеспечения Приморского края ПКМИАЦ с 2002 г. ведет мониторинг закупок ЛС всеми медицинскими учреждениями, для чего разработана специальная форма годовой отчетности. Учреждения представляют сведения о закупках лекарств в количественных показателях за отчетный период, с указанием единицы измерения, фактической цены приобретения за единицу измерения по каждому торговому наименованию.

В течение 2003–2004 гг. проведено исследование, в которое включены отчеты о закупках ЛС в рамках территориальной программы государственных гарантий по информации, представленной 83 медицинскими учреждениями края (табл. 2). В 2003 г. затраты краевых медицинских учреждений составили здесь порядка 49343 тыс. рублей, из них доля расходов на неформулярные средства оказалась около 8%. В результате методической работы по обучению персонала, принимающего участие в закупках ЛС, в 2004 г. наблюдалось снижение удельного веса затрат на неформулярные средства до 4,79% в краевых учреждениях и до 6,97% – в учреждениях всех форм собственности.

В основу АВС/VEN-распределения² положено соответствие перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, изделий медицинского

² VEN – распределение лекарственных средств и медицинских технологий по степени значимости: V (vital) – жизненно необходимые, E (essential) – важные, N (non-essential) – второстепенные.

назначения и расходных материалов, применяемых при реализации «Территориальной программы государственных гарантий по оказанию населению Приморского края бесплатной медицинской помощи на 2004 год», утвержденной постановлением губернатора Приморского края № 8 от 12.01.2004 г. (рис. 1).

Выделена группа препаратов, отсутствующих в формулярном и территориальном перечне жизненно важных ЛС, затраты на которые существенны – группа А, где доля неформулярных ЛС составила 3,5%. На основании экспертизы рациональности использования данных препаратов формулярной комиссии рекомендовано рассмотреть вопрос о включении в формулярный перечень некоторых из них (рифабутин, аминосалициловая кислота, моксифлоксацин и др.). Наиболее спорным с точки зрения доказательной медицины является объем затрат денежных средств на такие ЛС, как инозин (300,04268 тыс. руб.), комбинированные препараты «Метамизол натрия-пифенон-фенпивериния бромид» (243,32366 тыс. руб.) и «Ампициллин-оксациллин» (198,89935 тыс. руб.).

Все результаты проведенного ABC/VEN-анализа доведены до главных врачей лечебно-профилактических учреждений, предоставивших свои данные. Таким образом, учреждения, в которых отсутствует врач клинический фармаколог, получают возможность анализировать структуру закупок лекарственных препаратов.

Полученные результаты свидетельствуют также, насколько квалифицированно осуществлялись закупки ЛС в каждом из муниципальных образований Приморского края. Исходя из чего был проведен детальный анализ формулярных перечней лечебно-профилактических учреждений тех муниципальных образований, в которых уровень затрат на неформулярные ЛС превышает допустимый, а также проведены школы-семинары, на которых рассматривались вопросы по рациональному фармацевтическому менеджменту, основам доказательной медицины.

Для повышения уровня информированности организаторов здравоохранения и врачей нами разработаны методические рекомендации «Использование ABC анализа как метода оперативного контроллинга в формулярной системе», в которых изложены расчетные показатели, необходимые для планирования закупок ЛС на предстоящий период, а также организационные предложения по внесению изменений в соответствующие нормативные документы.

Данное исследование является одним из этапов становления системы контроллинга с целью управления функционированием формулярной системы на уровне субъекта федерации. Становится очевидным, насколько мониторинг необходим в работе формулярной комиссии, поскольку, таким образом, создается информационная база, обеспечивающая обоснованное принятие решений в управлении лекарственным обеспечением.

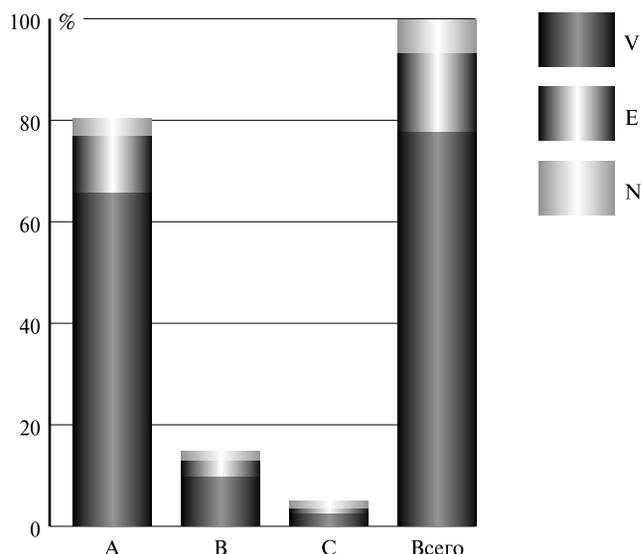


Рис. 1. Сведения о фармакоэкономической оценке финансовых затрат на ЛС за 2004 г. (ABC/VEN).

Литература

1. Кузьмина Е.А., Кузьмин А.М. // *Методы менеджмента качества*. – 2002. – № 12. – С. 4–9.
2. Малышева Л.А. // *Директор ИС*. – 2002. – № 7. – С. 17–19.
3. Писчасов Ф.А., Попов Е.В. // *Корпоративный менеджмент [Электронный ресурс]*. – http://www.cfin.ru/management/controlling/controlling_overview.shtml.
4. Рубцов С.В. // *Корпоративный менеджмент [Электронный ресурс]*. – http://www.cfin.ru/rubtsov/RSV/Book/Book_0.htm.
5. Ушкалова Е.А., Арутюнов Я.А., Ивлева А.Я. // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 1999. – № 4. – С. 67–73.
6. Фатхутдинов Р.А. *Стратегический менеджмент: учебное пособие*. – М.: Бизнес-школа Интел-Синтез, 1997.
7. Хан Д. *Планирование и контроль: концепция контроллинга*. – М.: Финансы и статистика, 1997.
8. Хорват П. *Концепция контроллинга. Управленческий учет. Система отчетности. Бюджетирование*. – М.: Альпина Бизнес Букс, 2006.

Поступила в редакцию 4.07.06.

EFFECTIVE MANAGEMENT OF FORMULAR SYSTEM FUNCTIONING

M.V. Volkova, E.B. Krivelevich, E.A. Smirnova
Government Primorsky Regional Medical Analytical Centre
(Vladivostok)

Summary – Main objective of the operative controlling is creation of such control system, which helps effectively to reach the current purposes of the organization and optimizes the cost-benefit ratio also. One of the basic methods of operative controlling is ABC analysis – a way of estimation and accounting of expenses, a way of definition and the account of expenses by kinds of activity of the organization. Modern management of drugs purchases in the health care system based on formular system. ABC analysis allows receiving a complete representation how the formular system works at all of its levels, starting from structural division and finishing by health care as a whole.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 89–92.

УДК 616.12-007.2-053.1-053.2-089(571.63)

*Ф.Ф. Антоненко, А.В. Павлов, Н.В. Горелик,
Ю.А. Шастун, Т.Н. Дидова, А.И. Ляхов, В.Н. Бурма,
С.Ю. Фиголь, И.В. Сулла, Н.А. Балхичина,
В.Г. Плотников*

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Владивостокский государственный медицинский университет,
ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВВСНЦ СО
РАМН (г. Владивосток),
Краевой клинической центр охраны материнства и
детства (г. Владивосток)

*Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дети,
хирургическое лечение.*

Сердечно-сосудистые заболевания имеют высокий удельный вес в патологии детского возраста и обуславливают значительную часть инвалидизации и смертности детского населения. В последние десятилетия наряду со снижением заболеваемости ревматизмом и, соответственно, уменьшением частоты приобретенных пороков сердца все более актуальной становится проблема врожденной патологии сердца и магистральных сосудов, изначально являющейся частой причиной ранней инвалидизации и смертности детей, особенно первого года жизни [10, 11]. В общей структуре различных форм сердечно-сосудистой патологии у детей врожденные аномалии и пороки системы кровообращения составляют 91,5% (ревматизм – 6,2%, другие болезни – 3,3%). За последние 5 лет здесь зарегистрировано увеличение числа врожденных аномалий на 35,7% [2, 5].

Врожденные пороки сердца (ВПС) у детей по частоте занимают третье место среди пороков развития после аномалий центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата. В нашей стране рождаемость детей с ВПС колеблется от 7 до 17 человек на 1000 родившихся живыми [1–4, 7, 8, 12]. До настоящего времени остается высоким уровень летальности: так, на первом году жизни при отсутствии своевременной диагностики и кардиохирургической помощи умирает около 50% детей с ВПС, в течение следующих 1–1,5 года – еще 25% [6]. Социальная значимость проблемы определяется тем фактом, что среди врожденных аномалий развития, приводящих к инвалидности, пороки сердца составляют около 50% [3, 9].

Основным методом лечения указанной патологии является хирургическая коррекция. В настоящее время для большинства ВПС разработаны корригирующие операции, позволяющие спасти жизнь ребенку или продлить ее. Возможность и успех их выполнения определяются исключительно вопросами организации и обеспечения детской кардиологической и кардиохирургической службы [1, 6].

В Приморском крае в 2005 г. насчитывалось 1249 детей с ВПС, из них лишь 384 была проведена хирургическая коррекция. В структуре младенческой смертности в Приморском крае доля ВПС в 2004 г. составляла 11,3%, а в структуре смертности от врожденных пороков развития – 60%. Учитывая актуальность данной проблемы и отдаленность региона от центральных кардиохирургических клиник России, с 2003 г. во Владивостоке были заложены основы развития кардиохирургической помощи детям. Организация данной помощи стала возможной благодаря тесному сотрудничеству специалистов Краевого клинического центра охраны материнства и детства (ККЦОМД) и Приморской краевой клинической больницы № 1 (ПККБ № 1). С начала 2004 г. специализированная кардиохирургическая помощь детям с ВПС оказывается на базе ККЦОМД. В течение двух лет (2004–2005) дети Приморского края обеспечивались данным видом помощи в условиях отделения детской хирургии ККЦОМД, где были выделены 5 специализированных коек. С января 2006 г. в ККЦОМД открыто специализированное отделение детской кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии на 20 коек.

Представляем анализ работы Краевого клинического центра охраны материнства и детства г. Владивостока по оказанию специализированной помощи детям с ВПС за период с января 2004 г. по январь 2006 г.

Всего за данный период выполнена 71 операция 69 пациентам с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы. 47 детей (68,1%) были жителями городов и районов Приморского края, 22 (31,9%) – жителями г. Владивостока. Всем больным в до- и послеоперационном периоде проводились общеклиническое и инструментальное обследование. Электрокардиография в 12 стандартных отведениях выполнялась на аппарате Nihon Konden (Япония) со скоростью 25 мм/с, рентгенография органов грудной клетки в стандартных проекциях – с помощью аппарата Philips (Германия); эхокардиография с доплеровским исследованием – приборами Aloka-SSD 2000 и Aloka-SSD 5500 (Япония) с датчиками 2,5 и 5 МГц. По показаниям на ангиографической установке General Electric Advantx 2000 проводилось кардиоангиографическое исследование – зондирование полостей сердца, правая и левая вентрикулография, аортодуктография, рентгеноморфометрия легочной артерии (в условиях рентгенохирургической операционной на базе ПККБ № 1).

На сегодняшний день спектр хирургических вмешательств, выполняемых детям в ККЦОМД, достаточно широк. Здесь выполняются следующие операции:

- наложение системно-легочного анастомоза;
- клипирование открытого артериального протока;
- резекция коарктации аорты с наложением анастомоза «конец в конец»;
- резекция коарктации аорты с протезированием дуги аорты;
- аортокаротидно-подключичное шунтирование;

Таблица 1

Структура хирургических вмешательств, проведенных в ККЦОМД детям с ВПС, за 2004–2005 гг.

Вид вмешательства	Число операций	
	абс.	%
Клипирование открытого артериального протока	24	51,2
Резекция коарктации аорты с наложением анастомоза «конец в конец»	7	14,9
Резекция коарктации аорты с протезированием дуги аорты	1	2,1
Операция Мюллера	1	2,1
Наложение системно-легочного анастомоза	11	23,4
Аортокаротидно-подлопаточное шунтирование	1	2,1
Установка искусственного водителя сердечного ритма	2	4,2
Всего:	47	100,0

- суживание (banding) легочной артерии (операция Мюллера);

На базе ПККБ № 1 проводятся эндоваскулярные вмешательства:

- транслуминальная баллонная вальвулопластика при клапанном стенозе легочной артерии и стенозе аортального клапана;
- эмболизация открытого артериального протока спиралью Gianturco;
- закрытие артериального протока устройством Amplatzer Duct Occluder (AGA, США);
- закрытие дефекта межжелудочковой перегородки устройством Amplatzer Septal Ventricular Occluder (AGA, США);
- закрытие дефекта межпредсердной перегородки Amplatzer Septal Occluder (AGA, США);
- атриосептостомия баллонным катетером (процедура Рашкинда).

При нарушениях сердечного ритма совместно с хирургом-аритмологом ПККБ № 1 выполняется установка искусственного водителя сердечного ритма.

По возрасту оперированные дети распределились следующим образом: до 1 мес. – 4 человека (5,8%), от 1 мес. до 1 года – 16 человек (23,2%), от 1 года до 3 лет – 9 человек (13,0%), от 3 до 15 лет – 36 человек (52,2%), старше 15 лет – 4 человека (5,8%). Обращает на себя внимание то, что практически каждый второй оперированный ребенок был в возрасте до 3 лет.

По нозологическим формам распределение было следующим: открытый артериальный проток – 33 (47,8%), коарктация аорты – 8 (11,7%), тетрада Фалло – 8 (11,7%), атрезия легочной артерии – 1 (1,4%), дефект межжелудочковой перегородки – 7 (10,3%), дефект межпредсердной перегородки – 1 (1,4%), клапанный стеноз легочной артерии – 6 (8,7%), стеноз аортального клапана – 1 (1,4%), единственный желудочек сердца – 1 (1,4%), врожденная аномалия дуги аорты – 1 (1,4%), врожденные нарушения сердечного ритма – 2 (2,8%).

Хирургическое лечение проводилось двумя основными методами: открытые операции, которые выполнялись непосредственно в ККЦОМД (47 – 66,2%

от общего числа хирургических вмешательств) и эндоваскулярные операции на базе ПККБ № 1 (24 – 33,8%). Необходимо отметить, что в 2004 г. было проведено 14 вмешательств (10 – в ККЦОМД и 3 – в ПККБ № 1), а в 2005 г. их число увеличилось уже до 57 (36 – в ККЦОМД и 21 – в ПККБ № 1). Все операции проводились без искусственного кровообращения.

При таких ВПС, как открытый артериальный проток, коарктация аорты, хирургическое лечение носило радикальный характер, при остальных пороках операции являлись паллиативными (как 1-й этап радиальной коррекции). Основную долю составили операции при открытом артериальном протоке (табл. 1). Все вмешательства выполнялись из минидоступа размером 3–4 см в 3-м межреберье слева. Артериальный проток клипировался титановой клипсой (7 мм) без ушивания париетальной плевры, это позволило существенно уменьшить время и травматичность операции, а также улучшить ее косметический эффект.

Второй по частоте была операция наложения модифицированного системно-легочного анастомоза (по Блэлок-Тауссиг). Данный вид хирургического лечения использовался при пороках с обеднением малого круга кровообращения (тетрада Фалло, атрезия легочной артерии и другие). В трети случаев эти вмешательства выполнялись по экстренным показаниям у детей периода новорожденности с критическими ВПС синего типа. Такие пациенты, как правило, поступали в экстренном порядке, зачастую в крайне тяжелом состоянии, чем и была обусловлена довольно высокая летальность в данной группе больных.

Послеоперационные осложнения открытых вмешательств зарегистрированы в 5 случаях (три пневмонии, пневмоторакс и хилоторакс).

Из эндоваскулярных вмешательств чаще выполнялась окклюзия открытого артериального протока, причем в шести случаях использовалась спираль Gianturco и в трех – устройство Amplatzer Duct Occluder. Кроме этого выполнялись транслуминальная баллонная вальвулопластика клапанного стеноза легочной артерии, закрытие дефектов межпредсердной

Таблица 2

Структура эндоваскулярных вмешательств, проведенных детям с ВПС на базе ПККБ № 1, за 2004–2005 гг.

Вид вмешательства	Число операций	
	абс.	%
Транслуминальная баллонная вальвулопластика при клапанном стенозе легочной артерии	6	25,0
Транслуминальная баллонная вальвулопластика при стенозе аортального клапана	1	4,1
Эмболизация открытого артериального протока	9	37,7
Закрытие дефекта межжелудочковой перегородки Amplatzer Septal Ventricular Occluder	6	25,0
Закрытие дефекта межпредсердной перегородки Amplatzer Septal Occluder	1	4,1
Процедура Рашкинда	1	4,1
Всего:	24	100,0

и межжелудочковой перегородки системой Amplatzer Septal Occluder (табл. 2).

Послеоперационные осложнения после эндоваскулярных вмешательств возникли в двух случаях (тромбоз бедренной артерии и кровотечение). Общая послеоперационная летальность составила 7,2% (5 случаев). После открытых операций при ВПС погибло 4 пациента (летальность – 8,5%). Непосредственной причиной смерти послужила острая сердечная недостаточность, развившаяся в пери- и раннем послеоперационном периодах. Необходимо отметить, что 2 из погибших были новорожденными с критическими ВПС синего типа. После эндоваскулярных операций от внутрибрюшного кровотечения погиб 1 пациент в возрасте 3 месяцев (летальность – 4,1%).

ВЫВОДЫ

1. Развитие детской кардиохирургической службы в Приморском крае позволило приблизить специализированную кардиохирургическую помощь детям раннего возраста в регионе, отдаленном от кардиохирургических клиник.
2. Отмечается тенденция к увеличению числа оперативных вмешательств по поводу ВПС у детей в Приморском крае.
3. Учитывая относительно высокие цифры летальности у оперированных детей раннего возраста, необходимо совершенствовать неонатологическую службу края с учетом своевременной диагностики и необходимости неотложных оперативных вмешательств у детей первого года жизни.

Литература

1. Бокерия Л.А., Горбачевский С. В. // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 1996. – № 3. – С. 31–34.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. *Сердечно-сосудистая хирургия* – 2001. *Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения*. – М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002.
3. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. *Сердечно-сосудистая хирургия* – 2002. *Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения*. – М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003.

4. Бокерия Л.А. // *Тезисы докладов 5-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов*. – Новосибирск, 1999. – С. 3–6.
5. Бокерия Л.А., Туманян М. Р., Гудкова Р. Г. // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2004. – № 1. – С. 31–34.
6. Василевская И.В., Подашевская Т.М., Чернова М.П. // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2004. – № 1. – С. 34–39.
7. Дегтярева Е.А. // *Врожденные и приобретенные пороки сердца: лекции и доклады : материалы III Всероссийского семинара памяти профессора Н.А. Белоконов*. – Архангельск, 2003. – С. 132–147.
8. Затицян Е.П. *Кардиология плода и новорожденного*. – М., 1996.
9. Меньшикова Л.И. // *Врожденные и приобретенные пороки сердца: лекции и доклады : материалы III Всероссийского семинара памяти профессора Н.А. Белоконов 27–29 мая 2003 г.* – Архангельск, 2003. – С. 156–163.
10. Мутафьян О.А. *Врожденные пороки сердца у детей*. – СПб. : Невский диалект, 2002.
11. Школьников М.А., Абдулатипова И.В., Осокина Г.Г. // *Врожденные и приобретенные пороки сердца: лекции и доклады : материалы III Всероссийского семинара памяти профессора Н.А. Белоконов 27–29 мая 2003 г.* – Архангельск, 2003. – С. 3–9.
12. Park, M. *Pediatric cardiology for practitioners*. – NY : Mosby, 2002.

Поступила в редакцию 22.05.06.

THE FIRST EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASES IN PRIMORYE

F.F. Antonenko, A.V. Pavlov, N.V. Gorelik et al.
Vladivostok State Medical University, Far-Eastern Branch of the Scientific Center of medical ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the RAMS, Regional Center of Mother and Child (Vladivostok)

Summary – The first experience of surgical correction of congenital heart diseases at children of Primorsky Region in the age of 2 days – 17 years old is submitted. 71 surgeries were provided to 69 patients. Postoperative complications are registered in 7 cases, postoperative mortality was 7.2%.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 93–95.

УДК 616-056.3-085.37

*Г.И. Цывкина, Г.А.Луценко, А.Е. Пахомова,
Д.Д. Грищенко, О.В. Петрова*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ «ПОЛИОКСИДОНИЙ» У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Владивостокский государственный медицинский университет,
ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН (г. Владивосток),
Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток)

Ключевые слова: аллергические заболевания, иммунотропная терапия.

Полиоксидоний – иммуномодулирующий препарат, который в течение нескольких лет используется аллергологами-иммунологами в лечении вторичных иммунодефицитных состояний, т.е. заболеваний, которые характеризуются хроническим торпидным течением инфекционного процесса [1, 5, 10]. Наличие у полиоксидония детоксицирующих и антиоксидантных свойств делает возможным его применение при острых инфекционных заболеваниях, хотя использование ряда иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях (при любых острых процессах) не рекомендуется, т.к. это утяжеляет их течение, связанное с активацией Т-киллеров, НК-клеток и может вызвать фатальный исход за счет массивного разрушения инфицированных тканей. Полиоксидоний обладает не только иммуномодулирующим, но и мощным антитоксическим и антиоксидантным свойствами – удаляет из организма активные радикалы кислорода и продукты перекисного окисления липидов, а также обладает мембраностабилизирующим действием. В силу этих свойств данный препарат зарекомендовал себя в клинической практике как эффективное и безопасное лекарственное средство при острых воспалительных процессах – аллергических и вирусно-бактериальных [2, 3, 7, 8]. Кроме того, экспериментально было показано, что полиоксидоний в 1,2–3 раза усиливает синтез интерлейкина-6, который относится к провоспалительным цитокинам и одновременно является ингибитором продукции последних. Поэтому стимуляция синтеза интерлейкина-6 полиоксидонием определяет его иммуномодулирующие свойства. Полиоксидоний проявляет себя как истинный иммуномодулятор: уменьшает повышенную и увеличивает пониженную спонтанную продукцию фактора некроза опухоли- α , который является маркером выраженности клинико-лабораторных признаков воспаления [6]. Это и позволяет расширить диапазон применения препарата, используя его не только для лечения хронических вялотекущих процессов, но и острых воспалительных заболеваний.

Целью нашего исследования была оценка эффективности применения полиоксидония у пациентов с аллергическими заболеваниями: атопическим дерматитом, острой токсико-аллергической реакцией на медикаменты, острой крапивницей и хронической крапивницей в стадии обострения, поллинозом. Полиоксидоний применялся на фоне этиопатогенетической комплексной терапии, объем которой зависел от возраста, периода болезни, тяжести течения, выраженности и локализации и распространенности патологического процесса. Способ введения препарата определили ранее проведенные рядом авторов экспериментальные исследования. Было показано, что наиболее выраженный антиоксидантный и детоксикационный потенциал максимально раскрывается при внутривенном капельном введении [4, 9]. Поэтому применение препарата осуществляли именно этим путем. Суточная доза зависела от возраста: у детей от 6 месяцев до 12 лет – 0,1–0,2 мг/кг, у взрослых – 6–12 мг в сутки. Курсовая доза определялась степенью тяжести интоксикационного синдрома и быстротой его купирования, а также возникавшими инфекционными осложнениями (пиодермия).

Исследование проведено открытым способом с использованием в опытной группе иммунотропного препарата «Полиоксидоний» на фоне традиционной терапии (согласно стандарту ведения). Опытную группу составили 317 человек (201 ребенок и 116 взрослых). Контрольная группа (126 человек – 67 детей и 59 взрослых) получала терапию согласно алгоритму ведения в зависимости от нозологической формы и степени тяжести. При оценке эффективности терапии были использованы следующие клинико-лабораторные данные:

- объем поражения кожных покровов и слизистых оболочек, динамика их обратного развития;
- степень выраженности интоксикационного синдрома;
- наличие осложнений в виде пиодермии и быстрота купирования данного осложнения;
- лабораторные показатели;
- иммунологические параметры.

Выраженность изменений лабораторных и иммунологических параметров зависела от тяжести патологического процесса и интоксикационного синдрома. Особенно резко эти изменения были выражены при острой токсико-аллергической реакции на медикаменты. Картина крови при этом характеризовалась лейкопенией, лимфоцитопенией, дефицитом Т-лимфоцитов. В 28% случаев было отмечено повышение числа незрелых Т-лимфоцитов, что отражало раздражение иммунной системы с сохранением ее резервных способностей. Из литературных данных известно, что лимфоцитопения, абсолютное снижение количества CD^{3+} -клеток, гранулоцитопения при тяжелых формах аллергических заболеваний (токсико-аллергические реакции, тяжелый атопический дерматит, крапивница) являются прогностически

неблагоприятными признаками. Основными механизмами развития гранулоцитопении при этой патологии являются непосредственное цитотоксическое воздействие аллергена (медикамента или пищевого продукта), изменение клеточного состава вследствие перераспределения (васкулит, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови), комплемент-индуцированное склеивание лейкоцитов с образованием лейкоэмболов [6, 10].

При тяжелом течении изучаемых нозологических форм аллергических заболеваний на высоком уровне отмечалась готовность клеток к апоптозу (увеличение экспрессии CD95), снижение экспрессии рецептора к интерлейкину-2 на лимфоцитах (CD25), снижение показателей индуцированного и увеличение показателей спонтанного тестов с нитросиним тетразолием.

Высокий уровень экспрессии CD95 является критерием тяжести воспалительного процесса. Несоответствие тяжести состояния и уровня CD95 (резкое снижение при выраженности клинических проявлений или низкий уровень при поступлении) являлось прогностически неблагоприятным признаком, т.к. высокий уровень экспрессии кластера дифференцировки на пике заболевания биологически оправдан, поскольку апоптоз — один из механизмов, регулирующих аутоагрессию. Повышение экспрессии молекул адгезии (CD95) регулирует патологический апоптоз, этим самым снижая опасность аутоагрессии. Снижение выработки интерлейкина-2R⁺ (CD25) отражало аллергический характер воспаления, который связан с изменением Т-хелперных соотношений в сторону повышения активности Т-хелперов 2-го типа.

Применение полиоксидония в комплексной терапии дало следующие позитивные результаты:

- 1) в 2 раза быстрее по сравнению с контрольной группой были купированы симптомы интоксикации (нормализация температуры, аппетита, улучшение общего самочувствия);
- 2) у 86% пациентов, получающих полиоксидоний, удалось избежать присоединения септических осложнений, а также пиодермии;
- 3) в группе пациентов с пиодермией (26 человек) данное осложнение было купировано на 3–5 дней быстрее;
- 4) нормализация лабораторных параметров опережала по таковым контрольную группу на 5–6 дней;
- 5) при иммунологическом исследовании положительные изменения в иммунном статусе касались основных звеньев иммунопатогенеза.

Иммунные взаимоотношения восстанавливались в зависимости от тяжести заболевания: нормализация показателей занимала от 2 недель (при I–II степени тяжести) до 6–8 недель (при III–IV степени тяжести). Длительность нормализации параметров в тяжелых случаях, вероятно, обуславливалась явлениями «иммунологического паралича». Таким образом, применение полиоксидония в 88% случаев позволило в более короткие сроки получить желаемый

терапевтический эффект, снизить число осложнений и сократить средние сроки лечения пациентов с аллергическими заболеваниями.

Проведенное исследование показало высокую эффективность полиоксидония у иммунокомпроментированных больных с аллергическими заболеваниями. Кроме того, сочетание базисной терапии и полиоксидония приводило к улучшению переносимости основных препаратов, повышению эффективности терапии, определяя пролонгированный клинический и иммунологический эффект.

Литература

1. Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. // Успехи клинической иммунологии и аллергологии / под ред. А.В. Караулова. — М., 2001. — С. 19–29.
2. Лусс Л.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и др. // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 34–39.
3. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. // Иммунология. — 2002. — № 3. — С. 132–138.
4. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью. — Патент РФ № 2073031, 1997.
5. Пинегин Б.В., Сараф А.С. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение. — М.: Институт иммунологии МЗ РФ, ООО «Иммафарма», 2000.
6. Пинегин Б.В. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 27–28.
7. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 1999. — № 3. — С. 6.
8. Романова А.В., Латышева Т.В. // Иммунология. — 2002. — № 6. — С. 372–376.
9. Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И. // Ведомости фармакологического комитета. — 1999. — № 1. — С. 31–36.
10. Хаитов Р.М., Пинегин В.Б. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 9–16.

Поступила в редакцию 22.05.06.

EFFICIENCY OF IMMUNOTROPE THERAPY BY RUSSIAN MEDICATION «POLYOXIDONIUM» IN PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES

G.I. Tsyvkina, G.A. Lutsenko, A.E. Pahomova, D.D. Grishchenko, O.V. Petrova

Vladivostok State Medical University, Far-Eastern Branch of the Scientific Center of medical ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Regional Center of Mother and Child (Vladivostok)

Summary — The article is devoted to research of efficiency of the synthetic immunomodulating medication «Polyoxidonium» at various acute allergic diseases. The medication was used together with the basic therapy in age dosages. The estimation of results was carried out in view of clinical and laboratory parameters. Research has proved high efficiency of Polyoxidonium use at immune compromised patients with allergic diseases.

УДК 616.6-002-085.33.032

Ю.А. Кравцов

ПРИМЕНЕНИЕ НЕТРОМИЦИНА ДЛЯ НЕПРЯМОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Владивостокский государственный медицинский университет,
ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО
РАМН (г. Владивосток)

Ключевые слова: нетромицин, эндолимфатическое введение.

Микробный спектр микроорганизмов при воспалительных процессах в мочевыводящих путях свидетельствует о преобладании грамотрицательной флоры. В связи с этим была изучена возможность использования нетромицина для лечения заболеваний мочеполовой сферы в качестве препарата для непрямо эндолимфатической терапии.

Нетромицин (нетилмицина сульфат) — полусинтетический водорастворимый антибиотик из группы аминогликозидов. Препарат является быстродействующим бактерицидным антибиотиком, механизм действия которого состоит в ингибировании нормального синтеза белков чувствительных к нему микроорганизмов. Нетромицин проявляет свою активность в низких концентрациях, воздействуя на широкий диапазон патогенных бактерий, включая *Escherichia coli*, бактерии группы *Klebsiella* — *Enterobacter* — *Serratia*. После введения однократной дозы нетромицина достигается высокий терапевтический уровень антибиотика в крови, моче, ткани почки и в предстательной железе [1].

Нетромицин приобрел популярность в урологии благодаря тому, что он переносится гораздо лучше, чем другие аминогликозиды. Имеются сообщения о меньшей нефро- и ототоксичности нетромицина, по сравнению с гентамицином и тобрамицином, о меньшей частоте слуховых и вестибулярных расстройств по сравнению с гентамицином, тобрамицином, амикацином. [2, 4, 5]. У больных с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполовых органов клиничко-бактериологическая эффективность нетромицина достигалась в 84,6% случаях. Есть сообщения об успешном применении этого антибиотика при остром гнойном пиелонефрите, для профилактики при трансуретральных операциях, для снижения частоты бактериальных послеоперационных осложнений при оперативных вмешательствах на простате [3, 7]. Нетромицин высокоэффективен при грамотрицательном пиелонефрите у детей. [8]. При нефролитотомии его применение (3 дозы до операции и 1 интраоперационно) уменьшает риск послеоперационных инфекционных осложнений с 25 до 5% [6]. Использо-

вание эндолимфатической антибиотикотерапии нетромицином позволило уменьшить пребывание больных в стационаре до 12–14 дней по сравнению с 20–22 днями при рутинном лечении.

Рекомендуемые дозы для внутривенного и внутримышечного введения идентичны. Нетромицин не следует смешивать с другими препаратами в одном шприце. Обычно продолжительность лечения всех пациентов составляет 7–14 дней. В случае осложненных инфекций может потребоваться более длительный курс лечения. Хотя нетромицин переносится хорошо, при продолжительных курсах важно, чтобы пациенты, проходящие лечение дольше стандартного времени, подвергались тщательному обследованию с целью выявления изменений в почечной функции и в работе слухового и вестибулярного аппаратов. При наличии клинических показателей следует снизить дозу.

При неосложненной инфекции мочевых путей, в особенности в случае хронического течения и рецидивов без признаков почечной недостаточности, рекомендуется внутримышечное введение в один прием суточной дозы нетромицина (3 мг/кг), например 150–200 мг, на протяжении 7–10 дней. При гонорее у мужчин и женщин рекомендуется однократное внутримышечное введение 400 мг препарата.

При лечении лиц с нарушенной функцией почек дозировка должна подбираться индивидуально. По возможности следует контролировать содержание антибиотика в сыворотке крови. Когда измерение уровня нетромицина в сыворотке невозможно, наиболее надежными из имеющихся показателей степени нарушения почечной функции являются содержание креатинина в сыворотке и его клиренс. Данные параметры и служат индикаторами для регулирования дозы.

Внутривенное введение нетромицина может быть особенно полезным при лечении пациентов, страдающих септициемией или находящихся в состоянии шока. Этому методу может быть отдано предпочтение в случаях, когда имеется застойная сердечная недостаточность, гематологические нарушения, сильные ожоги или пониженная мышечная масса.

В некоторых случаях дозу препарата можно медленно вводить непосредственно в вену или в магистраль для внутривенной инъекции в течение 3–5 минут. Нетромицин совместим с обычными растворами для парентерального введения. Риск возникновения токсических явлений невелик у пациентов с нормальной функцией почек и у лиц, не получавших нетромицин в высоких дозах и в течение более продолжительного периода, чем рекомендовано.

Противопоказанием к применению препарата является гиперчувствительность или сильная токсическая реакция на нетромицин или другие аминогликозиды.

Нетромицин нельзя назначать одновременно или последовательно с препаратами, способными вызвать

ото- и нефротоксические осложнения (стрептомицин, канамицин, мономицин, полимиксин В), а также диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота) и курареподобными средствами.

Нетромицин может оказывать нефро- и ототоксическое действие. Нефротоксикоз проявляется в виде протеинурии, азотемии и, реже, олигурии и отмечается чаще у больных с нарушенной функцией почек. При длительных курсах лечения может проявляться ототоксический эффект в виде вестибулярных нарушений, снижения слуха, но реже, чем при лечении другими аминогликозидами. Очень редким осложнением является блокада нервно-мышечной проводимости и аллергические реакции (кожная сыпь, лихорадка, головная боль и др.). При внутривенном введении возможно развитие флебитов и перифлебитов. Анафилаксия относится к очень редким реакциям.

Нетромицин для инъекций выпускается в виде прозрачного стерильного водного раствора для парентерального применения, в ампулах по 2 мл с содержанием нетилмицина сульфата 50 и 200 мг (25 и 100 мг/мл соответственно). Разведенный препарат при концентрации 3 мг/мл стабилен при хранении в холодильнике и при комнатной температуре в течение 7 дней.

Нетромицин был использован для лечения воспалительных заболеваний мочеполовой сферы у 36 пациентов (27 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 17 до 46 лет. По нозологическим формам больные распределились следующим образом: обострение хронического цистита (17 случаев), острый цистит (4 случая), обострение хронического пиелонефрита (6 случаев), обострение хронического простатита (4 случая), обострение хронического эпидидимита (4 случая), острый орхоэпидидимит (1 случай). Преобладающим видом возбудителя при посеве мочи на стерильность была кишечная палочка (у 15 из 24 пациентов), в остальных случаях высевались протей, клебсиелла, стрептококки. У ряда больных (12 человек) антибиотикотерапия нетромицином была продолжением курса антимикробной терапии препаратами других групп (макролиды, фторхинолоны). В этой группе посев мочи не производили, назначение нетромицина было обусловлено неэффективностью предшествующего лечения.

Методика непрямого эндолимфатического введения нетромицина заключалась в том, что препарат вводили в проекцию поверхностного (наружного) пахового кольца, в дозе 200 мг, поочередно с обеих сторон, раз в сутки, через день, при острых процессах сочетая с внутримышечным введением препарата через день, в результате чего больной получал нетромицин ежедневно 1 раз в сутки. Курс лечения состоял из 3–4 инъекций. При внутримышечном введении курс лечения составлял минимум 5 инъекций ежедневно. Клинический эффект непрямого эндолимфатической терапии нетромицином отме-

чался уже во время проведения курса и заключался в исчезновении температурной реакции, значительном снижении или исчезновении ирритативного синдрома, улучшении показателей анализа мочи. Контрольные посевы мочи были стерильны или содержали низкое число бактерий.

Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что применение данного препарата возможно и легкопереносимо при непрямом лимфотропном введении. Нетромицин эффективен в случае инфекций мочевыводящих путей, вызванных резистентными к другим антибактериальным препаратам микроорганизмами. Использование нетромицина путем введения в область поверхностных паховых колец позволяет снизить кратность введения и курсовую дозу, не сопровождается какими-либо местными воспалительными осложнениями; это более экономичный и эффективный способ лечения инфекции мочевыводящих путей.

Литература

1. Перепанова Т.С. // *Клинические аспекты антибактериальной терапии современными аминогликозидами: материалы симпозиума.* – М., 1997. – С. 24–25.
2. Фомина И.П. // *РМЖ.* – 1997. – Т. 5, № 21. – С. 1382–1391.
3. Conil J.M. // *Can. Anesthesiol.* – 1985. – Vol. 33. – P. 583–587.
4. Kalmeter G., Dahlager Y. // *JAC.* – 1984. – Vol. 13. – P. 38–42.
5. Lerner A.M. // *Lancet.* – 1983. – Vol. 1. – P. 1123–1128.
6. Levi H. // *Surg. Gynec. Obstet.* – 1984. – Vol. 159. – P. 357–362.
7. Luzuriaga Graf J. // *Azch. Esp Urol.* – 1990. – Vol. 43. – P. 715–718.
8. Vigano A. // *Antimicrob. Agent. Chemothet.* – 1992. – Vol. 36. – P. 1499–1503.

Поступила в редакцию 22.05.06.

THE USE OF NETROMYCINE FOR INDIRECT LYMPHOTROPE ANTIBIOTIC THERAPY IN UROLOGICAL PRACTICE

Yu.A. Kravtsov

Vladivostok State Medical University, Far-Eastern Branch of the Scientific Center of medical ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the RAMS (Vladivostok)

Summary – Netromycin has been used for treatment of inflammatory diseases of urogenital sphere at 36 patients. The technique of the indirect endolymphatic introduction is the next: the medication was introduced into projection of the superficial (external) inguinal ring, in a doze of 200 mg, serially in both sides, once a day, after day, at acute conditions combining it with intramuscular introduction after day; and as a result the patient received Netromycin daily 1 time a day. The clinical effect of the indirect endolymphatic therapy by Netromycin was found already during the treatment course. Control urine was sterile or contained low number of bacteria. Thus, this clinical research have shown, that application of this medication is possible and easily tolerably by indirect lymphotrope introduction.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 98–99.

Вниманию авторов!

Редакционная коллегия Тихоокеанского медицинского журнала обращает внимание на необходимость соблюдения при подготовке статей изложенных ниже правил.

Статья должна иметь визу руководителя учреждения, в котором выполнена работа, и сопроводительное письмо на бланке организации с круглой печатью. Следует указать фамилию, имя, отчество и адрес (в т. ч. *e-mail*) автора, с которым при необходимости редакция будет вести переписку.

Статья должна быть напечатана на машинке или компьютере на одной стороне стандартного листа формата А4 с двойным интервалом между строками (56–60 знаков в строке, включая знаки препинания и пробелы, 29–30 строк на странице). Ширина полей: слева – 3 см, справа – 1 см. Принимаются первый и второй экземпляры. К статье прилагается 3,5-дюймовая дискета с набором в формате Word'95/97 для Windows (с расширением *.doc и/или *.rtf).

Объем передовых и обзорных статей не должен превышать 12 страниц, оригинальных исследований – 8 страниц, сообщений методического и информационного характера – 4 страниц (за исключением иллюстраций, списка литературы и резюме). В начале первой страницы указываются: инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение и город, где выполнена работа, а также ключевые слова (не более четырех).

Все цитаты, химические формулы, таблицы и дозировки препаратов, приводимые в статьях, должны быть тщательно выверены и подписаны на полях автором.

Сокращение слов, имен и названий (кроме общепринятых) без расшифровки не допускается, количество аббревиатур, словосочетаний, наиболее часто встречающихся в тексте, с расшифровкой – не более четырех. Единицы измерения даются по системе СИ.

Количество иллюстраций (фотографий, рисунков, диаграмм, графиков) не должно превышать 3. Фотографии должны быть черно-белыми, прямоугольными и контрастными, рисунки – четкими, диаграммы и графики выполнены тушью. На обороте второго экземпляра иллюстрации мягким карандашом указываются ее номер, фамилия первого автора, название статьи, обозначаются верх и низ. Рисунки и фотографии следует вкладывать в отдельный конверт, на котором указываются фамилия первого автора и название статьи. Подписи к иллюстрациям даются на отдельном листе в 2 экземплярах в порядке нумерации рисунков. В подписях к микрофотографиям указывают метод окраски и увеличение. Место в тексте, где должна быть иллюстрация, следует пометить квадратом на левом поле. В квадрате указывается номер иллюстрации.

Если иллюстрации (черно-белые) представляются в электронном виде, они должны быть приложены в виде отдельных файлов в формате TIFF (расширение

для РС – *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с разрешением 300 ppi (точек на дюйм). **Рисунки в виде внедренных в Word'95/97 файлов не принимаются!**

Таблицы должны быть наглядными, озаглавленными и пронумерованными, заголовки граф – соответствовать их содержанию, цифры в таблицах – соответствовать цифрам в тексте.

Библиографические ссылки в тексте приводятся в квадратных скобках, по номерам – в соответствии с пристатейным списком литературы. Библиография должна содержать как отечественные, так и иностранные работы за последние 10–15 лет. Лишь в случае необходимости допустимы ссылки на более ранние труды. В оригинальных статьях цитируются не более 15 источников, в передовых статьях и обзорах – не более 30. Авторы несут ответственность за правильность библиографических данных.

Пристатейная литература оформляется в соответствии с ГОСТом 7.1–84. Источники нумеруются и указываются строго в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных) в оригинальной транскрипции. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов в общем алфавитном порядке, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, – среди работ отечественных авторов в общем алфавитном порядке.

Если статья написана коллективом авторов, то указываются первые три фамилии, а далее ставится «и др.». Если авторов всего 4, то указываются все авторы. Ссылки на статьи из журналов и сборников оформляются так: Автор // (две косые линии) Название журнала или сборника. – Место издания, год. – С. (страницы) от–до. Ссылки на монографии оформляются следующим образом: Автор. Полное название книги. – Место издания: название издательства, год. – (количество страниц) с. Монография, написанная коллективом авторов (более 4 человек), помещается в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указываются фамилии трех авторов, а далее ставится «и др.».

К статье прилагается резюме объемом до 0,5 страницы в 2 экземплярах.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять рукописи.

Работы направлять по адресу:

*690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.
Владивостокский государственный медицинский университет,
редакция Тихоокеанского медицинского журнала.*

Не приняты к опубликованию работы авторам не возвращаются.