

Вестник РГМУ

Научный медицинский журнал
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И.Пирогова

И.о. главного редактора

А.Г.Камкин

Заместитель главного редактора

А.П.Эттингер

Редколлегия

Г.П.Арутюнов	О.А.Кисляк	Г.В.Порядин
И.В.Бабенкова	Н.А.Константина	Н.Г.Потешкина
(ответственный секретарь)	В.И.Лапочкин	С.В.Свиридов
Ю.В.Балыкин	В.И.Лучшев	А.В.Скороглядов
М.Р.Богомильский	С.Д.Михайлова	Н.Н.Снежкова
Л.В.Ганковская	Ю.Г.Мухина	Е.В.Старых
С.П.Даренков	А.Г.Пашинян	В.А.Стаханов
Ю.Э.Доброхотова	С.Б.Петerson	В.М.Тиктинский-Шкловский
В.Н.Золкин	Н.В.Полунина	И.З.Шишков
Л.И.Ильенко	Б.А.Поляев	

Редакционный совет

Е.И.Гусев	Г.М.Савельева
И.И.Затевахин	Ю.К.Скрипкин
Ю.Ф.Исаков	В.И.Стародубов
Ю.М.Лопухин	Г.И.Сторожаков
В.С.Савельев	А.И.Федин

Учредитель и издатель

© Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Адрес редакции журнала:
117997, Москва,
ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-3576
E-mail: iio-vestnik@mail.ru

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
№ 012769 от 29 июля 1994 г.

Журнал «Вестник РГМУ»
является рецензируемым изданием
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов
Тираж 3000 экз.
Цена свободная
Подписной индекс по каталогу
«Роспечать»: 46826

Вестник РГМУ

Научный медицинский журнал
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И.Пирогова

2012 • №5

СОДЕРЖАНИЕ

25 лет кафедре поликлинической терапии № 1 лечебного факультета

Кафедре поликлинической терапии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова — 25 лет

Б.Я.Барт, Г.Д.Захаренко, Л.А.Касатикова, Е.В.Кудина 5

Факторы, негативно влияющие на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности в пожилом возрасте

В.Н.Ларина, Б.Я.Барт, М.Г.Головко, Е.Н.Дергунова, Б.Н.Мамцев 10

Эхокардиографическая оценка структурно-функциональных изменений правого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца

Е.А.Вартанян, Е.Н.Дергунова, Б.Я.Барт, В.Н.Ларина, Т.И.Скакова 15

Особенности когнитивного статуса у женщин с артериальной гипертонией в период постменопаузы

В.Н.Ларина, Н.К.Руничина, М.П.Михайлусова, В.Ф.Беневская, Н.В.Шарапкина 20

Оптимизация диагностики и ведения больных хронической обструктивной болезнью легких в поликлинических условиях

М.С.Бродский, С.С.Соловьев, М.Г.Головко 25

Хирургия

Значение показателей внутрибрюшного давления в оценке тяжести состояния у пациентов с перитонитом

М.Ш.Цициашвили, Р.Р.Губайдуллин, В.Е.Багдатев, Т.Ж.Якубов 30

Оценка эффективности метаболической терапии острого перитонита

А.П.Власов, В.А.Шибитов, В.В.Васильев, С.Г.Анаскин, П.А.Власов, И.В.Потянова 34

Травматология

Костно-хрящевые поражения таранной кости

А.В.Скороглядов, М.В.Науменко, А.В.Зинченко, Г.В.Коробушкин 40

Акушерство

Сосудистые факторы риска в прогнозировании осложнений у беременных с хронической артериальной гипертонией

Е.В.Волкова, Е.Ю.Лысюк, Л.С.Джохадзе, О.В.Макаров 45

Офтальмология

Оценка эффективности введения лекарственных средств методом инфразвукового фенофореза и через ирригационную систему в ретробульбарное пространство

А.А.Аминулла, В.В.Филатов, А.В.Каралкин 49

Стоматология

Эффективность комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с использованием этидроновой кислоты в сочетании с рокситромицином

Т.В.Лукоянова, В.С.Булгаков, С.Н.Разумова, М.И.Заславская 53

Регенерация пульпы зуба при использовании материалов для ее прямого покрытия в сочетании с методом озонотерапии

И.А.Никольская, И.С.Копецкий, Т.К.Дубовая, В.Ф.Выгорко, А.Г.Волков 57

Медико-биологические проблемы

Универсальный способ окрашивания воспалительных очагов и неповрежденных участков ткани мозга в вибраторных и полутонких срезах

И.П.Дубровин, С.В.Комиссарова, С.А.Турыгина 62

Электронно-микроскопические критерии дифференциальной диагностики врожденной миопатии центрального стержня у человека

П.А.Шаталов, В.С.Сухоруков, Д.А.Харламов, А.В.Брыдун, В.В.Глинкина, Д.В.Владавец, И.С.Виноградская, В.Б.Суслов, Л.М.Лихачева 66

Влияние комплексных бактериальных препаратов на оксидантные функции полиморфно-ядерных лейкоцитов крови доноров

Е.А.Усанова, С.В.Чаусова, О.Ю.Филатов, О.В.Красюк, Б.А.Ефимов, Ю.В.Балякин 71

Синтез и антиоксидантные свойства некоторых производных фуллерена C₆₀

В.А.Иоутси, С.А.Соколов, О.О.Семивражская, М.Г.Аленова, Н.М.Белов, С.В.Ковалев, В.Е.Шевченко, В.В.Негребецкий 76

Правила оформления статей при направлении в редакцию 84

Bulletin of RSMU

Scientific Medical Journal
of the Russian National Research Medical
University named after N.I.Pirogov

Acting Editor-in-Chief

A.G.Kamkin

Deputy Editor-in-Chief

A.P.Oettinger

Editorial Board

G.P.Arutyunov	N.A.Konstantinova	N.G.Poteshkina
I.V.Babenkova (secretary)	V.I.Lapochkin	I.Z.Shishkov
Yu.V.Balyakin	V.I.Lutchshev	A.V.Skoroglyadov
M.R.Bogomilskiy	S.D.Mikhailova	N.N.Snezhkova
S.P.Darenkov	Yu.G.Mukhina	V.A.Stakhanov
Yu.E.Dobrokhotova	A.G.Pashinyan	E.V.Starykh
L.V.Gankovskaya	S.B.Peterson	S.V.Sviridov
L.I.Ilyenko	N.V.Polunina	V.M.Tiktinskiy-Shklovskiy
O.A.Kislyak	B.A.Polyayev	V.N.Zolkin
	G.V.Poryadin	

Editorial Council

A.I.Fedin	G.M.Savelyeva
E.I.Gusev	Yu.K.Skripkin
Yu.F.Isakov	V.I.Starodubov
Yu.M.Lopukhin	G.I.Storozhakov
V.S.Savelyev	I.I.Zatevakhin

Founder and publisher

© The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov

Editorial Office:
RNRMU
Ostrovyyanova str., 1
Moscow, 117997, Russia

Phone: +7 495 434 3576
E-mail: iio-vestnik@mail.ru

Bulletin of RSMU

Scientific Medical Journal
of the Russian National Research Medical
University named after N.I.Pirogov

2012 • №5
CONTENTS

25 years of Outpatient Therapy Department № 1 of Medical Faculty

Outpatient Therapy Department № 1 of Medical Faculty of RNRMU named after N.I.Pirogov is 25 years old

B.Ya.Bart, G.D.Zakharenko, L.A.Kasatikova, E.V.Kudina 5

Factors that negatively affect the course and prognosis of chronic heart failure in elderly patients

V.N.Larina, B.Ya.Bart, M.G.Golovko, E.N.Dergunova, B.N.Mamtsev 10

Echocardiographic assessment of structurally functional changes of the right ventricle
in patients with chronic heart failure at coronary heart disease

E.A.Vartanyan, E.N.Dergunova, B.Ya.Bart, V.N.Larina, T.I.Skakova 15

Features of cognitive status of the postmenopausal women with arterial hypertension

V.N.Larina, N.K.Runikhina, M.P.Mikhaylusova, V.F.Benevskaya, N.V.Sharashkina 20

Optimization of diagnosis and management of patients with chronic obstructive pulmonary disease
in the outpatient departments

M.S.Brodskiy, S.S.Solovyev, M.G.Golovko 25

Surgery

The value of intra-abdominal pressure indicators in the assessment of the severity of patients with peritonitis

M.Sh.Tsitsiashvili, R.R.Gubaydullin, V.E.Bagdatyev, T.J.Yakubov 30

Evaluation of the effectiveness of metabolic therapy of acute peritonitis

A.P.Vlasov, V.A.Shibitov, V.V.Vasilyev, S.G.Anaskin, P.A.Vlasov, I.V.Potyanova 34

Traumatology

Osteochondral lesions of the talus

A.V.Skoroglyadov, M.V.Naumenko, A.V.Zinchenko, G.V.Korobushkin 40

Obstetrics

Vascular growth factors in the prediction of complications in pregnant women with chronic hypertension

E.V.Volkova, E.Yu.Lyssuk, L.S.Djokhadze, O.V.Makarov 45

Ophthalmology

Assessment of the effectiveness of drug administration by infrasound phonophoresis and through the irrigation system
in the retrobulbar space

A.A.Aminulla, V.V.Filatov, A.V.Karalkin 49

Stomatology

Effectiveness of complex treatment of patients with chronic generalized periodontitis with ethidronic acid
in combination with roxythromycin

T.V.Lukyanova, V.S.Bulgakov, S.N.Razumova, M.I.Zaslavskaya 53

Regeneration of dental pulp using materials for its direct coverage in combination with ozone therapy method

I.A.Nikolskaya, I.S.Kopetskiy, T.K.Dubovaya, V.F.Vygorko, A.G.Volkov 57

Medical and biological problems

Universal method of staining of the inflammatory centers and the intact brain tissues in vibratome and semithin sections

I.P.Dubrovin, S.V.Komissarova, S.A.Turygina 62

Electron microscopic criteria for the congenital central core myopathy differential diagnostics in human

P.A.Shatalov, V.S.Sukhorukov, D.A.Kharlamov, A.V.Brydun, V.V.Glinkina, D.V.Vlodavets, I.S.Vinogradskaya, V.B.Suslov,
L.M.Likhacheva 66

The influence of complex bacterial preparations on oxidant functions of polymorphonuclear leukocytes of donors' blood

E.A.Usanova, S.V.Chausova, O.Yu.Filatov, O.V.Krasyuk, B.A.Efimov, Yu.V.Balyakin 71

Synthesis and antioxidative properties of some fullerene C₆₀ derivatives

V.A.Ioutsi, S.A.Sokolov, O.O.Semivrazhskaya, M.G.Apenova, N.M.Belov, S.V.Kovalev, V.E.Shevchenko, V.V.Negrebetsky 76

Instructions for authors 84

Кафедре поликлинической терапии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова – 25 лет

Б.Я.Барт, Г.Д.Захаренко, Л.А.Касатикова, Е.В.Кудина

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра поликлинической терапии № 1 лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой — проф. Б.Я.Барт)*

Статья посвящена истории кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета. Отражены успехи кафедры во внедрении собственной методики преподавания, в подготовке квалифицированных кадров, в совершенствовании методов диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем на догоспитальном этапе. Обозначены основные направления учебно-методической и научно-исследовательской работы кафедры.

Ключевые слова: кафедра поликлинической терапии, РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Outpatient Therapy Department № 1 of Medical Faculty of RNRMU named after N.I.Pirogov is 25 years old

B.Ya.Bart, G.D.Zakharenko, L.A.Kasatikova, E.V.Kudina

*The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Outpatient Therapy № 1
of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department — Prof. B.Ya.Bart)*

The article is devoted to the history of the Department of outpatient therapy № 1 of the Medical Faculty. It reflects the progress in the implementation of the Department's own methods of teaching in skills training, in the improvement of diagnostic methods and treatment of the diseases of the cardiovascular and bronchopulmonary systems in the prehospital period. There are outlined the main trends of educational-methodical and scientific research work.

Key words: department of outpatient therapy, RNRMU named after N.I.Pirogov

В 1987 году во 2-м МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова (ныне РНИМУ им. Н.И.Пирогова) на лечебном факультете была создана кафедра поликлинической терапии. Безусловно, 25 лет — это небольшой срок по сравнению со стационарными кафедрами терапевтического профиля, существующими в медицинских институтах на протяжении многих десятилетий, но даже за такое короткое время кафедра смогла разработать и с успехом применить свою собственную методику преподавания, подготовить немало квалифицированных врачей и преподавателей и занять прочное место среди других терапевтических кафедр.

Для корреспонденции:

Барт Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030
E-mail: bart.rgmu@gmail.com

Статья поступила 02.07.2012, принята к печати 19.09.2012

Кафедра начала работу в составе 7 человек (зав. кафедрой — профессор Барт Б.Я., зав. учебной частью — доцент Стадченко Н.А., доцент Куприянова Н.В. и 4 ассистента). В настоящее время (2011/2012 учебный год) на кафедре работают 12 сотрудников, из них 1 профессор, заведующий кафедрой, 10 доцентов и 1 ассистент. Следует отметить, что большинство преподавателей кафедры — это выпускники нашего университета, прошедшие путь от клинических ординаторов и аспирантов до ассистентов и доцентов (Бороненков Е.М., Бродский М.С., Головко М.Г., Ларина В.Н., Михайлусова М.П. и др.). Преподавание поликлинической терапии ведется на VI курсе дневного отделения, на VI–VII курсах вечернего отделения лечебного факультета и VI курсе медико-биологического факультета.

Методика преподавания в поликлинике и клинике принципиально различна, поскольку продиктована особенностями целей и задач обучения. В условиях поликлиники студент должен уметь оперативно по-

ставить диагноз на основе жалоб, симптомов или синдромов больного, назначить лечение, выписать рецепт, оформить документы о нетрудоспособности пациента. Уже в первые годы деятельности кафедры выяснилось, что многие важные и практически значимые аспекты работы терапевта поликлиники признаются только в процессе работы в ней и требуют дополнительных знаний и умений, которые в стационарных условиях обычно нужны в гораздо меньшем объеме или не требуются вовсе. Кроме того, оказалось, что необходимы коренные изменения содержания, сущности преподавания самой дисциплины, методики ее преподавания, и при обучении студентов в поликлинике им должна быть предоставлена максимальная самостоятельность. Самостоятельная работа включает в себя, в частности, прием больных в поликлинике, посещение их на дому, участие в диспансеризации пациентов, решение вопросов экспертизы временной и стойкой утраты трудоспособности. Студенты должны выполнять перечисленные задачи под строгим индивидуальным контролем преподавателя. Немаловажную роль в подготовке студентов к работе участковым терапевтом играет курс лекций, посвященных современным возможностям диагностики, дифференциальной диагностики, особенностям течения и ранним проявлениям заболевания, а также лечению в поликлинических условиях наиболее распространенных болезней. На лекциях проводятся также клинические разборы, которые представляют собой анализ анамнезов больных из базовых поликлиник кафедры, интересных с точки зрения особенностей течения заболевания, трудностей в диагностическом и лечебном плане, ошибочной тактики ведения пациентов на предшествующих этапах наблюдения и обследования, и подробное обсуждение современных возможностей обследования и лечения этих больных в амбулаторно-поликлинических условиях.

В начале 90-х годов сотрудники кафедры (при поддержке кафедр поликлинической терапии других вузов) направили в Главное управление высшими медицинскими учебными заведениями Минздравсоцразвития РФ предложение о разработке программы по поликлинической терапии на весь период обучения студентов в медицинском институте. После детального обсуждения и рецензирования «Программа по поликлинической терапии для студентов лечебных факультетов высших медицинских учебных заведений» (1992) стала обязательной для всех российских медицинских вузов. В 1999 г. в соответствии с указанием Минздравсоцразвития РФ сотрудники кафедры поликлинической терапии (доцент Беневская В.Ф. под руководством профессора Барта Б.Я.) составили новую программу.

В процессе обучения студентов на кафедре повышенное внимание уделяется освоению ими практических умений, поскольку без этого невозможно подготовить их к будущей врачебной деятельности в поликлинике. Выяснилось, что многие выпускники не могут оценить выявленные при обследовании

изменения со стороны различных систем и органов, показатели периферической крови и данные биохимического исследования крови, интерпретировать и использовать для диагностики результаты современных методов исследования (велоэргометрии, эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ, УЗИ различных органов и др.). В связи с этим заведующий кафедрой профессор Б.Я.Барт, заведующая учебной частью доцент В.Ф.Беневская при активном участии терапевтических и ряда других кафедр РГМУ (инфекционных болезней, эндокринологии) внесли существенный вклад в создание такого документа, как «Профессиональные навыки по специальности «Внутренние болезни» для выпускников лечебного факультета (1997), который в течение многих лет был обязательным для всех российских медицинских вузов и факультетов. В последние 3–4 года этот вид деятельности стал обозначаться как владение практическими умениями в рамках итогового государственного междисциплинарного экзамена по специальности «Лечебное дело».

В 2005 г. вышло 1-е издание учебника «Поликлиническая терапия», подготовленное исключительно авторским коллективом кафедры, а в 2007 г. — 2-е, исправленное и дополненное издание этого учебника (под общей редакцией профессора Барта Б.Я.). Данная книга рекомендована Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебника для студентов, обучающихся по специальностям 040100 «Лечебное дело», 040300 «Медико-профилактическое дело», 040400 «Стоматология». В 2012 г. планируется выпустить 3-е издание, исправленное и дополненное.

На протяжении всего периода своего существования кафедра проводила масштабную учебно-методическую работу. Было подготовлено и выпущено для студентов более 30 методических рекомендаций по различным темам клинических проявлений внутренних болезней, значительная часть которых не вошла в учебник «Поликлиническая терапия», составлены и используются на итоговом зачете тесты и клинические задачи, разработаны темы для самостоятельной подготовки студентов.

С момента создания кафедры научно-исследовательская работа (НИР) является неотъемлемой и важной составляющей ее деятельности. Сегодня основная НИР проводится по двум направлениям: оптимизация в поликлинических условиях методов диагностики и лечения больных с ведущими хроническими неинфекционными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность) и больных с бронхолегочной патологией. Особенно успешными были исследования, касающиеся диагностики и дифференциальной диагностики ИБС с использованием внедренной сотрудниками кафедры методики стресс-допплерэхокардиографии (аспиранты Бащинский С.Е., Осипов М.А., ассистент Анчиоловская Н.Г.), дого-

спитальной диагностики стенотического поражения сосудов почек с помощью метода ультразвуковой допплерографии почечных артерий, также внедренного сотрудниками кафедры (аспирант Овчинникова Н.А.). С помощью сотрудников кафедры (доцента Руничиной Н.К., аспиранта Ларина В.Г.) освоены и внедрены методы суточного мониторирования артериального давления при артериальной гипертонии разного генеза, регистрации поздних потенциалов у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при нарушениях ритма сердца. Большое внимание уделяется вопросам тактики лечения больных с нарушениями сердечного ритма, ХСН, стенокардией напряжения, инфарктом миокарда и т.д.

В последние годы акцент в НИР сделан на проблему ХСН во всех ее аспектах у больных пожилого возраста. Получены результаты многолетних наблюдений и лечения у больных этой группы, которые внесли немало нового, ценного и практически значимого для кардиологов и терапевтов. Результаты были представлены в виде успешно защищенной докторской диссертации В.Н.Лариной (2011). Важная информация была также представлена в работе доцента Н.К.Руничиной, посвященной аспектам артериальной гипертонии у женщин в разные периоды жизни. На основании проведенного исследования была успешно защищена докторская диссертация (2011), и, кроме того, полученные автором результаты использованы в двух российских рекомендациях. Одни из них посвящены снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин (2010), а вторые — диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности (2010). Доцент Н.К.Руничина является соавтором отдельных глав двух монографий и руководства по акушерству для врачей, посвященных особенностям течения и лечения артериальной гипертонии при беременности (2010).

В исследованиях по бронхолегочной патологии особое внимание уделялось применению в комплексном лечении хронического бронхита и бронхиальной астмы метода внутривенного лазерного облучения крови с использованием гелий-неонового лазера. Применение этого метода оказалось весьма эффективным при данных заболеваниях и достаточно успешным для увеличения продолжительности безрецидивного периода. В настоящее время проводится НИР, целью которой является раннее выявление хронического легочного сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и определение у них структурно-функционального состояния сердца при применении метода тканевой допплер-эхокардиографии (доценты Вартанян Е.А., Головко М.Г., Соловьев С.С.).

Сотрудники кафедры (профессор Барт Б.Я., доценты Ларина В.Н., Руничина Н.К., Вартанян Е.А. и др.) неоднократно выступали с сообщениями и постерными докладами на российских и международных конференциях, съездах и симпозиумах по различным проблемам оптимизации диагностики и лечения боль-

ных с сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями.

Молодые сотрудники кафедры (аспиранты Бащинский С.Е., Осипов М.А., Овчинникова Н.А., доцент Ларина В.Н.) становились лауреатами конкурса молодых ученых на лучшую НИР по кардиологии в нашем университете и были удостоены престижной премии имени академика РАМН, профессора П.Е.Лукомского.

В 1993, 2000 и 2012 годах сотрудники кафедры были лауреатами конкурса на лучшую НИР университета за комплекс работ по совершенствованию методов диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем на догоспитальном этапе.

Результаты научных исследований кафедры постоянно публикуются в ведущих журналах России («Кардиология», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Терапевтический архив», «Российский кардиологический журнал» и многих других), а также в зарубежных изданиях, в многочисленных сборниках тезисов и докладов в России и за рубежом.

На протяжении 25 лет сотрудники кафедры проводят многоплановую работу в системе практического здравоохранения Юго-Западного административного округа г. Москвы. Данная работа включает в себя консультации больных в базовых поликлиниках кафедры, диагностическом центре (а также в его дневном стационаре), проведение мероприятий по повышению квалификации участковых врачей (чтение лекций по актуальным проблемам основных заболеваний терапевтического профиля), организацию и проведение научно-практических конференций в поликлиниках, выпуск методических рекомендаций по различным разделам клинических проявлений внутренних болезней, экспертной оценке ведения больных.

Сотрудники кафедры (профессор Барт Б.Я., доцент Стадченко Н.А. и ассистент Бакулева В.П.) принимали активное участие в организации и становлении в Москве одного из диагностических клинических центров (ДКЦ), оборудованных, в частности, современной (по европейским стандартам) клинико-биохимической лабораторией. Еще до начала его работы сотрудниками кафедры и ДКЦ было подготовлено «Положение об организации, принципах работы и основных видах деятельности диагностического клинического центра» (1987). Кроме того, сотрудники кафедры внесли немалый вклад во внедрение в повседневную деятельность центра новых современных методов исследования при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, особенно часто встречающихся у больных в поликлинических условиях. Большинство из внедренных ими методов широко используются в функциональных отделениях и в настоящее время.

Значительная работа сотрудниками кафедры проводится в дневном стационаре. Эта работа включает консультативно-лечебную деятельность, разработку программ при различной терапевтической патологии, в которых определены показания к направлению больных в указанное подразделение, тактика

их обследования и лечения в зависимости от уточненного диагноза, что способствует более быстрому и рациональному обследованию и лечению больных. Важным разделом участия кафедры было также внедрение в работу ДКЦ не только современных методов диагностики, но и методов лечения больных терапевтического профиля, особенно с патологией бронхолегочной системы при широком использовании метода внутривенного лазерного облучения крови (доценты Головко М.Г. и Соловьев С.С.).

Постоянную помощь практическому здравоохранению оказывают выпускники нашего университета, работающие в течение года на циклах поликлинической терапии в базовых поликлиниках под непосредственным руководством участковых врачей, заведующих терапевтическими отделениями и контролем преподавателя кафедры. Особенно значительная помощь оказывается выпускниками во время вспышек ОРВИ. Не меньшая помощь оказывается студентами V курса, работающими во время летней производственной практики в качестве помощников участковых терапевтов под контролем преподавателей кафедры.

Следует отметить участие сотрудников кафедры в организации и проведении работы клинических интернов всех терапевтических кафедр (ответственные – доценты Ларина В.Н. и Головко М.Г.). В течение двухмесячного срока пребывания интернов на кафедре для них организуется, помимо непосредственной работы участковым терапевтом, цикл лекций и клинических разборов больных по тематике, приближенной к деятельности участкового терапевта.

Профессор Б.Я.Барт и доцент Н.А.Стадченко принимали активное участие (по просьбе Минздравсоцразвития РФ) в создании «Программы по подготовке врача общей практики», которая послужила основанием к появлению приказа Минздравсоцразвития РФ № 237 от 26.08.1992 «О поэтапном переходе к организации первичной медицинской помощи по принципу врача общей практики (семейный врач)».

В 1994 г. благодаря нашему предложению на кафедре была организована и по сей день продолжает успешно функционировать клиническая ординатура по подготовке врача общей практики (семейного врача). В связи с этим была подготовлена «Программа по двухгодичной подготовке ординаторов по специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)» (профессор Барт Б.Я. и доцент Соловьев С.С.). В соответствии с данной программой определенную часть времени ординаторы уделяют работе на смежных кафедрах (хирургической, неврологической, инфекционной патологии и др.). Их подготовка под контролем специалистов осуществляется в соответствующих отделениях диагностического центра и поликлиники МВД № 2, являющихся клиническими базами нашей кафедры. После окончания ординатуры при успешном выполнении учебного плана и сдаче экзамена ординаторы получают диплом по специальности «Врач общей практики». Накопленный практический опыт работы (за которую в течение многих лет от-

вечает доцент С.С.Соловьев) свидетельствует о том, что подготовка врача общей практики возможна и обоснована на кафедрах поликлинической терапии, осуществляющих учебно-педагогический процесс и лечебно-консультативную работу на базе комплексно оснащенных поликлиник, при наличии квалифицированных кадров и при непосредственном участии кафедральных коллективов и органов практического здравоохранения.

В 2005 г. при кафедре был организован и успешно функционировал (2006–2010) курс повышения квалификации врачей первичного звена здравоохранения в рамках программы «Здоровье нации» (за работу курса отвечала доцент Беневская В.Ф.). Обучение проходили врачи Москвы, Тулы, Калуги, Тамбова и соответствующих областей как на базе кафедры, так и на выездных циклах. Проводились лекции по основным и актуальным проблемам клиники внутренних заболеваний, по некоторым смежным дисциплинам (в частности, по неврологии, фтизиатрии, инфекционным болезням — профессора Федин А.И., Стаханов В.А., Лучшев В.И.), имеющим непосредственное отношение к работе участковых терапевтов. В рамках практических и семинарских занятий обсуждались современные достижения медицины в области диагностики, тактики ведения и лечения терапевтических больных по направлениям, наиболее часто встречающимся во врачебной практике. Для слушателей курса сотрудниками кафедры было подготовлено и издано университетом 8 методических рекомендаций по наиболее важным вопросам клиники внутренних болезней с освещением в них разделов клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения, диспансеризации и врачебно-трудовой экспертизы.

В 2010 г. при кафедре был создан студенческий научный кружок под руководством доцента Е.В.Кудиной, который посещают студенты IV–VI курсов лечебного и педиатрического факультетов, а также ординаторы и интерны. Студенты выступают с докладами, представляют истории болезней пациентов, решают клинические задачи по обсуждаемой теме. Участники кружка готовят иллюстрированные доклады, посвященные жизни и работе известных врачей, а также истории открытия диагностических методов и лечебных технологий. Помимо научного руководителя заседания кружка проводят и другие сотрудники кафедры. На заседаниях кружка регулярно присутствует заведующий кафедрой профессор Б.Я.Барт. Курируя пациентов со сложными в диагностическом плане заболеваниями, участники кружка неоднократно представляли результаты своих исследовательских работ в виде докладов на научных конференциях молодых ученых в Москве, Ярославле и Архангельске, где занимали призовые места. Активно работавшие в кружке выпускники рекомендуются для продолжения обучения в клинической ординатуре как на нашей кафедре, так и на других кафедрах университета.

Подводя итоги деятельности кафедры поликлинической терапии, можно сделать вывод, что она является не только важнейшим этапом подготовки выпускников вузов по терапии для работы в первичном звене практического здравоохранения, но и представляет собой важное подразделение в системе подготовки врачебных кадров, повышения их квалификации и улучшения оказания квалифицированной медицинской помощи населению на догоспитальном этапе. Необходимо отметить, что успехи, достигнутые за период работы кафедры, обусловлены кадровым составом преподавателей, их высоким профессионализмом в области врачебной и педагогической деятельности. Девять доцентов являются кандидатами медицинских наук, один — доктором медицинских наук (В.Н.Ларина). Большинство из них имеют высшие квалификационные категории по терапии, кардиологии и ряду других специальностей (пульмонологии, ревматологии).

Считаем нужным отметить сложившиеся хорошие деловые отношения не только между преподавателями кафедры и руководителями Управления здравоохранения ЮЗАО г. Москвы, базовых поликлиник, но и со всем медицинским персоналом этих лечебно-профилактических учреждений. Успешная учебно-

педагогическая работа со студентами, клиническими интернами, ординаторами, аспирантами, плодотворная научно-исследовательская работа кафедры во многом определяются также поддержкой и пониманием со стороны руководителей всех лечебно-профилактических медицинских подразделений округа и особенно Диагностического клинического центра Управления здравоохранения ЮЗАО г. Москвы.

Информация об авторах:

Касатикова Людмила Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030

Захаренко Глеб Дмитриевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030

Кудина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030



Коллектив кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Факторы, негативно влияющие на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности в пожилом возрасте

В.Н.Ларина¹, Б.Я.Барт¹, М.Г.Головко¹, Е.Н.Дергунова², Б.Н.Мамцев³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра поликлинической терапии № 1 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Б.Я.Барт);

²Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач — к.м.н. Л.М.Манукян);

³Пансионат для ветеранов труда № 6 Департамента социальной защиты населения г. Москвы (директор — Н.В.Мамонкина)

Статья посвящена выявлению факторов, негативно влияющих на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) и прогноз пожилых больных, наблюдающихся в поликлинических условиях. Обследованы 248 больных в возрасте от 60 до 85 лет с ХСН II–IV ФК по классификации NYHA вследствие ишемической болезни сердца или артериальной гипертонии. За период наблюдения более двух лет был госпитализирован 191 (77%) больной. Определены независимые факторы риска госпитализации пожилых больных с ХСН и низкой приверженности к лечению, а также предикторы ее развития. Показано, что низкая приверженность к лечению ассоциирована с нетяжелым течением ХСН, сохраненной фракцией выброса левого желудочка и низким уровнем образования больного.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилые больные, госпитализация, приверженность к лечению

Factors that negatively affect the course and prognosis of chronic heart failure in elderly patients

В.Н.Ларина¹, Б.Я.Барт¹, М.Г.Головко¹, Е.Н.Дергунова², Б.Н.Мамцев³

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Outpatient Therapy № 1 of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department — Prof. B.Ya.Bart);

²Diagnostic Clinical Center № 1, Department of Health of Moscow

(Chief Doctor — PhD L.M.Manukyan);

³Pension for Labor Veterans № 6, Department of Social Welfare of Moscow

(Director — N.V.Mamonkina)

The aim of this study was to identify the factors negatively affecting the course of chronic heart failure (CHF) and prognosis in elderly patients having been observed in the polyclinic. Data were collected on 248 patients aged 60 to 85 years with CHF II–IV FC NYHA due to ischemic heart disease or hypertension. During the period over two years there were hospitalized 191 (77%) patients. There were detected independent risk factors for hospitalization of elderly patients with heart failure and low adherence to treatment, as well as predictors of their development. It was shown that low therapy adherence was associated with non-severe chronic heart failure, preserved left ventricular ejection fraction and low level of a patient's education.

Key words: chronic heart failure, elderly patients, hospitalization, therapy adherence

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из наиболее распространенных заболеваний, особенно среди лиц пожилого возраста.

Для корреспонденций:

Ларина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2

Телефон: (495) 330-7030

E-mail: larinav@mail.ru

Статья поступила 02.07.2012, принята к печати 19.09.2012

Социальная актуальность этой патологии определяется тем, что она является частой причиной госпитализации больных: каждый третий больной, который направляется на стационарное лечение в терапевтическое отделение многопрофильной больницы, имеет ХСН I–IV функционального класса (ФК) [1]. До 70% больных умирают в течение 5 лет после первой госпитализации по поводу ХСН [2]. Около 30% пожилых больных с ХСН после выписки из стационара вновь госпитализируются в течение года. Риск ле-

тального исхода в течение ближайших 30 дней после выписки из стационара у них составляет 3,3%, а в течение года 20% [3]. В связи с этим своевременное выявление факторов, неблагоприятно влияющих на течение заболевания и приводящих к госпитализации и летальному исходу, остается актуальным и на сегодняшний день. Особенно это касается пожилых больных, у которых неблагополучное физическое и психологическое состояние в период стационарного лечения, а также сам факт госпитализации существенно ухудшают качество жизни (КЖ). В литературе имеется небольшое количество работ, посвященных оценке факторов декомпенсации ХСН в пожилом возрасте, при этом лишь в единичных работах в исследование были включены пожилые больные, наблюдавшиеся в поликлинических условиях [4, 5].

Цель исследования — выявление факторов, негативно влияющих на течение ХСН и прогноз у больных в пожилом возрасте, наблюдающихся в поликлинических условиях.

Пациенты и методы

В исследование были включены 248 больных (163 мужчины и 85 женщин в возрасте от 60 до 85 лет) с ХСН, развившейся вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) или артериальной гипертонии (АГ) II–IV ФК по NYHA. Все больные имели стабильное течение ХСН (отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих 3 мес).

Клиническое состояние больных оценивали с учетом анамнестических и демографических данных. Оценку КЖ проводили, используя «Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН» (MLHFO). Тolerантность к физической нагрузке определяли с помощью теста с 6-минутной ходьбой (6MWT). Для оценки наличия и выраженности тревоги и депрессии использовали «Госпитальную шкалу тревоги и депрессии» (HADS). Приверженность больных к лечению оценивали с помощью «Опросника для оценки приверженности больных с ХСН основным элементам самоконтроля».

В сыворотке крови определяли содержание электролитов, креатинина, мочевины. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) почек рассчитывали по формуле MDRD. Всем больным регистрировали ЭКГ, а также выполняли ЭхоКГ в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и допплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом). Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяли методом Симпсона. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ определялась при значении ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, с сохраненной — при ФВ ЛЖ $> 45\%$.

Комплексное обследование и наблюдение за больными проводилось в Диагностическом клиническом центре № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы. Период наблюдения за больными длился от 6 мес до 12 лет и составил 1,5 (0,8–2,8) года. От каждого больного было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й — 75-й перцентили). При сравнении двух независимых величин применяли ранговый U-критерий Манна–Уитни. Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Связь возможных факторов риска с неблагоприятным исходом оценивали в модели пропорционального риска Кокса. Многофакторному анализу предшествовал однофакторный. В многофакторный регрессионный анализ включали переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе были меньше 0,1, а также признаки, которые могли быть связаны с изучаемым исходом по данным предшествующих исследований. Многофакторный регрессионный анализ выполняли пошаговым методом. При этом первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Последующие переменные включали только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $a \leq 0,1$. С учетом выявленных значений отобранных переменных построены кривые времени наступления неблагоприятного исхода (кривые Каплана–Мейера) с анализом достоверности различий при помощи теста log-rank. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

За период наблюдения был госпитализирован 191 (77%) больной. Основная причина госпитализации — декомпенсация ХСН (64 больных — 33,5%), 38 (19,9%) больных госпитализированы по поводу острого инфаркта миокарда, у 31 (16,2%) пациента было обострение ИБС, у 25 (13,1%) — обострение АГ, у 16 (8,4%) — нарушения ритма и проводимости, у 17 (8,9%) больных — причины социального характера. В зависимости от наличия или отсутствия факта госпитализации больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошел 191 больной, которым потребовалась госпитализация, во 2-ю — 57 больных, не нуждавшихся в ней. Клиническая характеристика, сопутствующая патология и медикаментозная терапия наблюдавшихся больных с ХСН представлены в табл. 1. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, частоте сахарного диабета 2 типа, анемического синдрома, фибрилляции предсердий, хронических заболеваний легких и медикаментозной терапии. Однако среди больных 1-й группы преобладали мужчины, больные этой группы имели более тяжелое течение ХСН, сниженную толерантность к физической нагрузке по данным 6MWT, в их анамнезе чаще встречались указания на ИБС, нарушенную функцию почек, систолическую дисфункцию ЛЖ и увеличенные размеры сердца по сравнению с больными 2-й группы.

Таблица 1. Характеристика, сопутствующая патология и медикаментозная терапия больных с ХСН

Показатели	1-я группа (больные со случаями госпитализации) <i>n</i> = 191	Вторая группа (больные без случаев госпитализации) <i>n</i> = 57	<i>p</i>
Возраст, лет*	69 (66–74)	68 (65–72)	>0,1
Женщины, %	35	49	<0,01
ИБС (ОИМ в анамнезе), %	85,8	56,0	<0,001
Аневризма ЛЖ, %	30,9	1,8	<0,001
III–IV ФК, %	74,3	24,5	<0,001
Курение, %	23	17,5	>0,1
Индекс массы тела, кг/м ² *	26,7 (24,0–29,9)	29,4 (26,0–31,3)	<0,01
ЧСС, мин ⁻¹ *	78 (68–88)	78 (66–88)	>0,1
САД, мм рт.ст.*	130 (120–140)	140 (130–150)	<0,01
Сахарный диабет 2 типа, %	16,8	21	>0,1
ФП, %	28,3	19,3	>0,1
Анемия, %	8,9	3,5	>0,1
ХЗЛ, %	14,7	14	>0,1
ХБП, %	67	43,9	<0,01
СКФ, мл/мин*	55 (47–65)	60 (54–70)	<0,01
КДР, см*	6 (5,4–6,5)	5,4 (4,7–6,0)	<0,001
КСР, см*	4,4 (3,8–4,9)	3,6 (3,2–4,1)	<0,001
ЛП, см*	4,3 (4,1–4,6)	4,14 (3,9–4,4)	<0,001
ОТС, см*	0,38 (0,33–0,44)	0,46 (0,39–0,49)	<0,001
ФВ ЛЖ, %*	40 (33–50)	57 (50–60)	<0,001
6-MWT, м*	300 (200–380)	350 (280–400)	<0,01
Число больных (%), принимавших препараты:			
БАБ	92,7	89,9	>0,1
ингибиторы АПФ	98,8	93,5	>0,1
АРА II	10,9	13,3	>0,1
антагонисты альдостерона	15,9	20,2	>0,1
диуретики	89,0	92,7	>0,1
дигоксин	22,0	19,8	>0,1
статины	20,1	12,9	>0,1

* — Мe (25-й – 75-й перцентили); *p* – уровень значимости при сравнении больных двух групп; ОИМ – острый инфаркт миокарда, САД – системическое артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий; ХЗЛ – хронические заболевания легких, ХБП – хроническая болезнь почек, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, ОТС – относительная толщина стенок ЛЖ, БАБ – β-адреноблокаторы, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

Статистически значимого отличия в КЖ больных 1-й и 2-й групп не наблюдалось: 33,0 (23–51) и 30,5 (23–54) балла соответственно (*p* >0,1). Было выявлено, что основными факторами, ухудшающими КЖ, являются клинические симптомы, приводящие к ограничению досуга больных, уменьшению частоты встреч с друзьями и родственниками, а также необходимость постоянно и длительно лечиться. Ухудшение КЖ коррелировало с приемом больными большого количества препаратов (*r* = 0,24, *p* <0,05) и проденным за 6 мин расстоянием менее 300 м (*r* = -0,34, *p* <0,001).

Однофакторный регрессионный анализ показал, что факторами риска госпитализаций больных являются низкая ФВ ЛЖ, высокий ФК ХСН, низкий уровень гемоглобина, сниженная СКФ, одиночество больного и низкая приверженность к лечению (табл. 2). Независимыми факторами риска госпитализаций по данным многофакторного анализа являются высокий ФК ХСН (ОШ 2,56, 95% ДИ 1,78–3,68, *p* <0,001) и низкая приверженность больных к лечению (ОШ 1,86, 95% ДИ 1,33–2,62, *p* <0,001).

По данным «Опросника для оценки приверженности больных с ХСН основным элементам самоконтроля

Таблица 2. Факторы риска (однофакторный регрессионный анализ) госпитализаций пожилых больных с ХСН

Факторы риска	ОШ (95% ДИ)	p
III–IV ФК по NYHA	4,00 (1,93–8,33)	<0,001
Сниженная ФВ ЛЖ (-)	0,17 (0,08–0,36)	<0,001
Анемия (-)	0,15 (0,04–0,52)	<0,01
СКФ <60 мл/мин (-)	0,44 (0,23–0,84)	<0,01
Низкая приверженность к лечению (-)	0,71 (0,55–0,91)	<0,01
Одиночество (-)	0,31 (1,07–1,82)	<0,01

ля» низкая приверженность к лечению выявлена у 42,5% больных пожилого возраста. Приверженность к лечению была выше в группе больных, которые не были госпитализированы за период наблюдения, по сравнению с группой больных со случаями госпитализации: 8 (7–9) и 8 (6–9) баллов соответственно ($p <0,05$). Основные причины госпитализаций — недостаточные знания больных о своем заболевании, необходимость постоянного лечения, «лекарственные каникулы» и несоблюдение диетического режима.

Установлено, что нетяжелое течение ХСН (ОШ –0,36, 95% ДИ 0,16–0,83, $p <0,05$), сохраненная ФВ ЛЖ (ОШ 2,06, 95% ДИ 1,06–4,03, $p <0,05$), наличие тревожного статуса (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,02–1,35, $p <0,05$) и недостаточное образование больного (ОШ 3,02, 95% ДИ 1,43–6,38, $p <0,01$) ограничивают ответ на терапию. Предикторами низкой приверженности к лечению у пожилых больных с ХСН по данным многофакторного регрессионного анализа оказались сохраненная ФВ ЛЖ (ОШ 2,14, 95% ДИ 1,17–3,90, $p <0,05$), легкое течение ХСН (ОШ 3,36, 95% ДИ 1,92–5,88, $p <0,001$) и недостаточное образование больного (ОШ 2,36, 95% ДИ 1,27–4,36, $p <0,01$). Показатели выживаемости у больных 1-й группы были хуже, чем у больных 2-й группы (рисунок).

Таким образом, за период наблюдения были госпитализированы 77% пожилых больных с ХСН. Причиной госпитализации чаще всего (до 40%) является декомпенсация ХСН [1], что наблюдалось и у наших больных. В результате проведенного анализа были получены данные о худшей выживаемости больных со случаями госпитализации по сравнению с негоспитализированными больными ($p <0,05$), что согласуется с существующими данными, рассматривающими госпитализации больных с ХСН как фактор риска неблагоприятного исхода [6]. Факторами риска госпитализаций пожилых больных с ХСН, находившихся под нашим наблюдением, были III–IV ФК по NYHA, низкая ФВ ЛЖ, наличие анемического синдрома, сниженная функция почек, низкая приверженность к лечению и одиночество. Согласно результатам многофакторного анализа, предикторами госпитализации пожилых больных с ХСН наряду с тяжелым течением заболевания и низкой ФВ ЛЖ являются отсутствие семьи и низкая приверженность к лечению.

Согласно существующим рекомендациям, терапия ХСН предполагает длительный прием лекарственных препаратов и соблюдение ограничений, касающихся образа жизни больных. При этом эффективность терапии во многом зависит от того, насколько точно пациент соблюдает рекомендации врача [7, 8]. Помимо этого, низкая приверженность к лечению является одной из основных проблем в ведении больных с ХСН, особенно в пожилом возрасте и на этапе амбулаторного наблюдения [9]. Так, в исследовании CHARM [10] у больных с ХСН и низкой приверженностью к терапии отмечалась повышенная смертность и высокий уровень повторных госпитализаций по сравнению с больными, имевшими хороший ответ на терапию. Исходно низкая приверженность к лечению была выявлена у 42,5% пожилых больных с ХСН, находившихся под нашим наблюдением, что соответствует существующим данным [11], согласно которым только 20–60% больных с ХСН соблюдают рекомендации в отношении лекарственной терапии и общего режима. В качестве факторов, связанных с формированием низкой приверженности больных к лечению, рассматриваются клинические проявления, психосоциальные и личностные характеристики больного, а также особенности лечения ХСН. Прием лекарственного препарата — это фактор, ухудшающий качество жизни, прием нескольких препаратов в течение дня ухудшает КЖ в несколько раз. Как свидетельствуют результаты исследований, около 20% больных не знают, что у них имеется ХСН, а большинство больных мало информированы о необходимости постоянного, а нередко и пожизненного лечения [12, 13]. В процессе наблюдения за больными нам был важен аспект оценки самочувствия и функционального состояния, или КЖ, больных с ХСН. Оказалось, что больные ХСН обеих наблюдаемых групп не отличались показателями, характеризующими их качество жизни. Основным фактором, снижающим КЖ у больных с ХСН, оказались клинические симптомы, приводящие к огра-

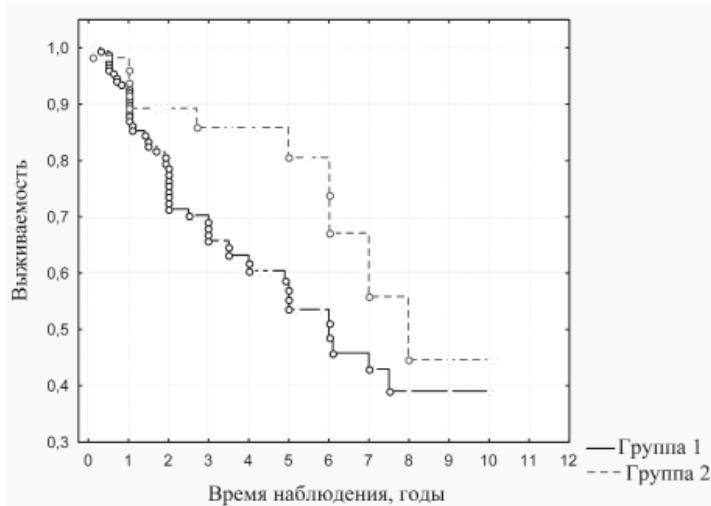


Рисунок. Кривые дожития наблюдаемых больных с ХСН. Различия между группами достоверны ($p <0,05$, log-rank test)

ничению физической активности и социальных контактов. Ухудшение КЖ коррелировало с приемом больными большого количества препаратов ($r = 0,24, p < 0,05$) и низкой физической активностью ($r = -0,34, p < 0,001$). Мы отметили низкую переносимость физической нагрузки у госпитализированных больных ($p < 0,01$) по сравнению с больными, не нуждавшимися в госпитализации, что является закономерным отражением более тяжелого течения заболевания. Отсутствие различий в КЖ у наблюдаемых больных, вероятно, объясняется привыканием больных к своему состоянию в процессе длительного течения заболевания. Необходимость постоянного лечения, «лекарственные каникулы» и несоблюдение диетического режима были основными причинами формирования низкой приверженности к лечению. Анализируя вышеперечисленные причины, мы определили, что ХСН II ФК, сохраненная ФВ ЛЖ, тревожный статус и отсутствие у больного высшего образования ограничивают ответ на терапию. Легкое течение заболевания и недостаточное образование являются предикторами несоблюдения терапевтического режима больными с ХСН этой возрастной группы.

В процессе обычной повседневной деятельности пожилой больной с ХСН сталкивается со снижением способности функционирования, а в случае госпитализации — с необходимостью приспособиться к новым условиям, что нередко вызывает у него чувство беспомощности; особенно это касается одиноких больных в пожилом возрасте. Необходимо отметить, что наряду с медицинскими факторами на количество госпитализаций влияют также социальные факторы (отсутствие семьи и высшего образования). В настоящее время существуют единичные работы, посвященные оценке социальных факторов, связанных с декомпенсацией сердечной деятельности. Результаты нашей работы совпадают с литературными данными [14, 15], свидетельствующими о роли одиночества больного в ухудшении КЖ и прогрессировании заболевания.

Заключение

Госпитализации пожилых больных с ХСН сопряжены с неблагоприятным прогнозом. Высокий ФК ХСН и низкая приверженность к лечению являются предикторами госпитализаций пожилых больных с ХСН. Низкая приверженность к лечению ассоциирована с нетяжелым течением ХСН, сохраненной ФВ ЛЖ и низким уровнем образования больного. Поскольку низкая приверженность к лечению выявлена у 42,5% наблюдаемых больных, улучшение приверженности пожилых больных с ХСН к проводимому лечению имеет большое значение.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — Эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. 2003. №3 (3). С.116–120.
- Ko D., Alter D., Austin P. et al. Life expectancy after an index hospitalization for patients with heart failure: a population-based study // Am. Heart J. 2008. V.155. P.324–331.
- Haney S., Sur D., Xu Z. Diastolic heart failure: a review and primary care perspective // J. Am. Board Fam. Pract. 2005. V.18 (3). P.189–198.
- Ezekowitz J., Bakal J., Kaul P. Acute heart failure in the emergency department: Short and long-term outcomes of elderly patients with heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2008. V.10 (3). P.308–314.
- Postmus D., van Veldhuizen D., Jaarsma T. et al. The COACH risk engine: a multistate model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2012. V.14 (2). P.168–175.
- Solomon S., Dobson J., Pocock S. et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure // Circulation. 2007. V.116. P.1482–1487.
- Boyd K., Murray S., Kendall M et al. Living with advanced heart failure: a prospective, community based study of patients and their carers. // Eur. J. Heart Fail. 2004. V.6. P.585–591.
- Muzzarelli S., Rocca H., Pfister O. et al. Adherence to the medical regime in patients with heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2010. V.12. P.389–396.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины // Кардиология. 2008. №2. С.6–15
- Granger B., Swedberg K., Ekman I. et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in CHARM programme: double-blind, randomized, controlled clinical trial // Lancet. 2005. V.366. P.2005–2011.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J. 2008. V.29. P.2388–2442.
- Sneed N., Paul S. Readiness for behavioural changes in patients with heart failure // Am. J. Crit. Care. 2003. V.12. P.444–453.
- Ekman I., Norberg A., Lundman B. An intervention aimed at reducing uncertainty in elderly patients with chronic heart failure // Int. J. Hum. Caring. 2000. V.4 (1). P.7–13.
- Luttik M., Jaarsma T., Veeger N. Marital status, quality of life, and clinical outcome in patients with heart failure // Heart Lung. 2006. V.35. P.3–8.
- Azevedo A., Bettencourt P., Alvelos M. Health-related quality of life and stages of heart failure // Int. J. Cardiol. 2008. V.129. P.238–244.

Информация об авторах:

Барт Борис Яковлевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической терапии №1 лечебного факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030
E-mail: bart.rgmu@gmail.com

Головко Милада Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии №1 лечебного факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030
E-mail: miladagol@rambler.ru

Дергунова Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Диагностического клинического центра № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030
E-mail: derg-elena@yandex.com

Мамцев Борис Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением общего профиля Пансионата для ветеранов труда № 6 Департамента социальной защиты населения г. Москвы
Адрес: 117437, Москва, ул. Островитянова, 10
Телефон: (495) 330-0252
E-mail: boris.mamtsev@mail.ru

Эхокардиографическая оценка структурно-функциональных изменений правого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца

Е.А.Вартанян¹, Е.Н.Дергунова², Б.Я.Барт¹, В.Н.Ларина¹, Т.И.Скакова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра поликлинической терапии № 1 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Б.Я.Барт);

²Диагностический клинический центр № 1, Москва (главный врач — к.м.н. Л.М.Манукян)

Целью исследования было изучение структурно-функционального состояния правого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью. Всем 57 больным проводили эхокардиографическое исследование. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что структурно-функциональные процессы ремоделирования правого желудочка с его глобальной дисфункцией нарастают с перегрузкой малого круга кровообращения — от пассивной венозной посткапиллярной легочной гипертензии до развития реактивной легочной гипертензии на фоне высокого легочного сосудистого сопротивления.

Ключевые слова: правый желудочек, легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность

Echocardiographic assessment of structurally functional changes of the right ventricle in patients with chronic heart failure at coronary heart disease

Е.А.Vartanyan¹, Е.Н.Dergunova², В.Я.Bart¹, В.Н.Larina¹, Т.И.Skakova²

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Outpatient Therapy № 1 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. B.Ya.Bart);

²Diagnostic Clinical Center № 1, Moscow (Chief Doctor — PhD L.M.Manukyan)

The research objective was to analyze a structurally functional condition of the right ventricle of patients with chronic heart failure. All 57 patients underwent an echocardiography. The received results allow to draw a conclusion that structural and functional processes of remodeling of the right ventricle with its global dysfunction, accrue with an overload of a small circle of blood circulation: from passive venous post-capillary pulmonary hypertension up to the development of jet hypertension against high pulmonary vascular resistance.

Key words: right ventricle, pulmonary hypertension, chronic heart failure

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается актуальной проблемой в медицине. Это обусловлено высоким уровнем распространенности, инвалидизации и смертности, несмотря на существенные достижения в диагностике и лечении больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [1].

Для корреспонденции:

Вартанян Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 330-7030
E-mail: medicalmail@rambler.ru

Статья поступила 02.07.2012, принята к печати 19.09.2012

Темп развития и прогрессирования сердечной недостаточности во многом зависит от процессов ремоделирования сердца, а наличие легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности у больных с поражением левых отделов сердца означает дальнейшее усиление болезни и плохой прогноз [2, 3]. Информация об эхокардиографических изменениях правого желудочка (ПЖ) при ИБС и ХСН ограничена и противоречива, что обусловлено его сложной геометрией и неоптимальной визуализацией. Поэтому интерес к изучению роли ПЖ в патогенезе клинических проявлений ХСН при заболеваниях сердечно-сосудистой системы постоянно растет [4].

Целью настоящей работы было изучение структурно-функционального состояния правого желудочка при прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца.

Пациенты и методы

Были обследованы 57 больных с ИБС. В 1-ю группу вошли 20 больных (средний возраст — $52,3 \pm 3,2$ года) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (более 45%), с нарушением диастолической функции ЛЖ по типу нарушенного расслабления и без признаков легочной гипертензии.

Во 2-ю группу были включены 17 больных (средний возраст — $58,4 \pm 2,5$ года) с ФВ ЛЖ от 40 до 45%, с умеренной систолической дисфункцией, нарушением диастолической функции ЛЖ по псевдонормальному типу, с признаками пассивной венозной легочной гипертензии, согласно критериям European Society of Cardiology (ESC) и European Respiratory Society (ERS, 2009): среднее давление в легочной артерии ДЛА_{cp} ≥ 25,0 мм рт.ст., давление заклинивания в легочных капиллярах ДЗЛК > 15,0 мм рт.ст., транспульмональный градиент давления ТПГ ≤ 12,0 мм рт.ст. [5], с умеренными клиническими проявлениями ХСН (II ФК по классификации NYHA).

В 3-ю группу вошли 20 больных (средний возраст — $68,2 \pm 2,7$ года) с ФВ ЛЖ менее 40%, нарушением диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу и признаками реактивной легочной гипертензии: ДЛА_{cp} ≥ 25,0 мм рт.ст., ДЗЛК > 15,0 мм рт.ст., ТПГ > 12,0 мм рт.ст. [6], с тяжелыми клиническими проявлениями ХСН (III и IV ФК по классификации NYHA). Диагноз ИБС верифицировали на основании данных анамнеза: все больные перенесли инфаркт миокарда различной локализации и протяженности и были обследованы позднее 6 мес от начала его острого периода. У всех пациентов регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях и проводили эхокардиографическую оценку нарушений зон локальной сократимости, а также глобальной сократимости по фракции выброса левого желудочка (по методу Simpson). В исследование не включали больных с легочной гипертензией любой другой этиологии, с выраженным (III и IV степени) клапанным стенозом и регургитацией, фибрillationей предсердий. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу с больными основной группы.

Всем больным проводили эхокардиографическое исследование на аппарате Vivid 3 (США) и Toshiba Xario SSA-660A (Япония) по стандартной методике. Измеряли конечно-диастолический размер (КДР) ПЖ на уровне хорд митрального клапана, толщину передней стенки (ПС) в диастолу. Парастернально по короткой оси на уровне аортального клапана в М-режиме измеряли выносящий тракт (ВТ) ПЖ в конце диастолы на уровне начала зубца Q ЭКГ и в конце

истолы на уровне конца зубца T ЭКГ. Оценку систоло-диастолической или глобальной функции ПЖ проводили также на уровне сосудистого основания сердца в режиме импульсно-волнового допплера. Если у больных не могли получить два потока сразу, то рассчитывали время изоволюмического расслабления (ВИР) ПЖ по разнице интервалов — от начала зубца Q ЭКГ до закрытия легочных капилляров и от начала зубца Q ЭКГ до открытия триkuspidального клапана [7]. Время изоволюмического сокращения (ВИС) измеряли как период предизгнания — временной интервал между QRS на ЭКГ и началом систолического потока в ВТ ПЖ. Величину индекса Tei рассчитывали как сумму ВИС и ВИР, деленную на время выброса ПЖ. Систолическую функцию косвенно оценивали по систолической экскурсии плоскости триkuspidального клапана [8, 9]. Среднее давление в легочной артерии рассчитывали по методу A.Kitabatake [10].

Систолическое давление в ЛА (СДЛА) определяли по скорости струи триkuspidальной регургитации. Расчет легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) проводили допплеровским методом — измеряли максимальную скорость триkuspidальной регургитации в постоянно-волновом режиме и интеграл линейной скорости в выносящем тракте ПЖ [11]. Диастолическую функцию ПЖ оценивали по показателям транс-триkuspidального кровотока, диастолическую функцию ЛЖ — по стандартной методике с выделением типов нарушений (тип с нарушенным расслаблением — E/A < 1, ВИР > 80 мс, ДТ > 220 мс; псевдонормальный — ВИР < 60 мс, 1 < E/A < 2; рестриктивный тип — ВИР < 60 мс, E/A > 2 или ДТ < 130 мс в сочетании с E/A > 1, где E/A — отношение величин скоростей раннего и позднего трансмитрального кровотока).

Оценку систолической функции ПЖ также проводили с помощью визуального анализа глобальной сократимости из апикальной четырехкамерной позиции. Глобальную сократимость ЛЖ оценивали по фракции выброса, используя алгоритм Simpson, а локальную — по 16 стандартным сегментам. Тип ремоделирования ЛЖ определяли согласно классификации Ganau (1992), с использованием индексов — индекса массы миокарда ЛЖ и относительной толщины стенки.

Оценку глобальной продольной функции ПЖ проводили по тканевому допплеру в импульсно-волновом режиме из верхушечного доступа от латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана в месте соединения свободной стенки ПЖ с передней створкой триkuspidального клапана. Рассчитывали скоростные показатели движения фиброзного кольца в см/с: S', E/E', A', где S' — пиковая скорость движения фиброзного кольца триkuspidального клапана в систолу, E/E' — отношение скоростей раннего трансмитрального кровотока к величине пиковой скорости раннего движения фиброзного кольца триkuspidального клапана и A' — пиковая скорость позднего диастолического движения фиброзного кольца триkuspidального клапана. Проводили оценку глобальной продольной функции ЛЖ в импульсно-волновом ре-

жиме тканевого допплера, а также индикацию псевдоизометрического трансмитрального кровотока, рассчитывали скоростные показатели движения фиброзного кольца митрального клапана в см/с: S' , E/E' , A' , а также среднее ДЗЛК по формуле: $1,24 \times E/E' + 1,9$, где E — пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (по данным допплер-эхокардиографии), E' — пиковая скорость раннего диастолического смещения митрального кольца со стороны боковой стенки ЛЖ (по данным импульсной тканевой миокардиальной допплер-эхокардиографии) [12]. При расчете ДЗЛК учитывали E' тканевого допплера, так как другие способы измерения данного показателя могут показывать меньшие цифровые значения. Контрольный объем размером 6–8 мм располагали в центре исследуемого региона миокарда максимально параллельно ультразвуковому лучу в нескольких последовательных циклах при спокойном дыхании пациента или во время короткой задержки дыхания для минимизации физиологических колебаний скоростей миокарда.

Статистическую обработку показателей проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0». Достоверность различия средних значений показателей оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-й группе больных толщина миокарда ПЖ достигала в среднем значения $0,50 \pm 0,03$ см, что не имело достоверного отличия от контрольной группы ($0,46 \pm 0,02$ см; $p > 0,05$), тогда как у больных 2-й и 3-й групп средние значения толщины стенки ПЖ составили $0,56 \pm 0,01$ и $0,62 \pm 0,01$ см соответственно и были достоверно выше ($p < 0,05$) контрольных. Вероятно, это связано с повышением постнагрузки и стабильной легочной гипертензией. В результате анализа структурных изменений ПЖ было выявлено значимое увеличение КДР ПЖ в 1-й группе до $2,74 \pm 0,04$ см

($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, что, возможно, связано с начальными признаками его ремоделирования уже на ранних стадиях заболевания. Более выраженная дилатация ПЖ выявлена во 2-й и 3-й группах больных до $3,07 \pm 0,05$ см ($p < 0,01$) и $3,35 \pm 0,01$ см ($p < 0,001$) соответственно, вследствие вероятного прогрессирования гемодинамической перегрузки ПЖ давлением и объемом, прогрессированием легочной гипертензии. Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных ХСН представлены в таблице.

Вполне доступным, но косвенным методом оценки систолической функции ПЖ является измерение фракции укорочения выносящего тракта ПЖ. При его подсчете в 1-й группе больных не было выявлено достоверного снижения данного показателя по сравнению с контрольной ($47 \pm 2,7$ и $52 \pm 2,3\%$ соответственно; $p > 0,05$), однако значительное достоверное снижение отмечено во 2-й и особенно в 3-й группе ($32 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$ и $28 \pm 0,2\%$, $p < 0,01$ соответственно), что свидетельствует о более значимой систолической дисфункции ПЖ у больных с выраженным клиническими проявлениями ХСН.

В последние годы для более полной характеристики степени нарушения систолической функции ПЖ рекомендуют использовать комплексные ЭхоКГ-методы оценки с учетом различных показателей. Продольную систолическую функцию миокарда ПЖ можно оценить по степени экскурсии триkuspidального кольца даже у больных с высоким давлением в правых отделах сердца. Амплитуда систолического смещения фиброзного кольца позволяет с большей достоверностью оценивать систолическую функцию ПЖ [13].

В проведенном исследовании в 1-й группе больных наблюдали умеренное, но не достоверное снижение степени экскурсии триkuspidального кольца до $1,82 \pm 0,08$ см против $2,23 \pm 0,08$ см в группе контроля ($p > 0,05$), тогда как во 2-й и 3-й группах отмечено статистически значимое снижение этого по-

Таблица. Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью

Показатель	Группы			
	контрольная	1-я	2-я	3-я
ПСПЖ, см	$0,46 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,01^*$	$0,62 \pm 0,01^*$
КДР ПЖ, см	$2,32 \pm 0,02$	$2,74 \pm 0,04^*$	$3,07 \pm 0,05^{**}$	$3,35 \pm 0,01^{***}$
ФУВТ ПЖ, %	$52 \pm 2,3$	$47 \pm 2,7$	$32 \pm 1,2^*$	$28 \pm 0,2^{**}$
Tei-индекс ПЖ	$0,36 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,01^{**}$	$0,79 \pm 0,01^{**}$
ЛСС, ед. Вуда	$1,52 \pm 0,2$	$1,72 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,3^*$
СДЛА, мм рт.ст.	$26,1 \pm 1,3$	$28,2 \pm 1,2$	$36,8 \pm 1,1^*$	$52,7 \pm 1,3^{**}$
ДЛА _{cp} , мм рт.ст.	$17,5 \pm 0,5$	$19,0 \pm 1,3$	$26,5 \pm 1,5^*$	$38,0 \pm 2,4^*$
ТПГ, мм рт.ст.	$7,5 \pm 0,1$	$8,5 \pm 0,3$	$11,5 \pm 0,1^{**}$	$21,2 \pm 0,2^{***}$

ПСПЖ — передняя стенка правого желудочка; КДР ПЖ — конечно-диастолический размер правого желудочка; ФУВТ ПЖ — фракция укорочения выносящего тракта правого желудочка; Tei-индекс ПЖ — индекс оценки глобальной функции правого желудочка; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ДЛА_{cp} — среднее давление в легочной артерии; ТПГ — транспульмональный градиент давления. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой

казателя ($1,59 \pm 0,01$ и $1,48 \pm 0,01$ см соответственно; $p < 0,05$), что свидетельствует об умеренном и выраженным снижении сократительной способности ПЖ в ответ на нагрузку объемом и давлением. Полученные нами результаты совпадают с данными, приводимыми другими исследователями [13] как свидетельство того, что при выраженнем снижении сократительной способности ПЖ амплитуда движения этой области резко падает. Значение систолической экскурсии триkuspidального кольца хорошо коррелирует с другими показателями систолической функции ПЖ и обеспечивает точную прогностическую значимость, а его низкая величина служит индикатором выраженного угнетения систолической функции данного отдела сердца [14].

При количественной оценке глобальной миокардиальной функции ПЖ с помощью Тей-индекса было установлено, что в 1-й группе больных его значение составило $0,42 \pm 0,05$ и достоверно не отличалось от контрольного ($0,36 \pm 0,01$; $p > 0,05$). Во 2-й группе больных величина Тей-индекса была достоверно выше и составила $0,58 \pm 0,01$ ($p < 0,01$), что, скорее всего, связано с изменением продолжительности временных интервалов — укорочением времени выброса, удлинением времени изоволюметрического сокращения и расслабления, начальными признаками легочной гипертензии. Дальнейшее повышение значения этого индекса в 3-й группе больных до $0,79 \pm 0,01$ ($p < 0,01$) свидетельствует о значительном нарушении систоло-диастолической функции ПЖ, выраженной легочной гипертензии, а также о длительной высокой постнагрузке, что указывает на прогрессирование заболевания и неблагоприятный прогноз.

К числу других параметров глобальной продольной систолической функции ПЖ относят скорость систолического движения триkuspidального фиброзного кольца в режиме импульсно-волнового тканевого допплера, снижение которой может указывать на систолическую дисфункцию даже при сохраненной фракции выброса. У наблюдавшихся нами больных во 2-й и 3-й группах отмечено достоверное снижение скоростных показателей систолической функции ПЖ ($12,3 \pm 0,1$ и $10,9 \pm 0,3$ см/с соответственно) в сравнении с контрольной группой ($14,2 \pm 0,2$ см/с; $p < 0,05$). В 1-й группе ($14,0 \pm 0,3$ см/с) достоверных изменений не выявлено. Отмеченная закономерность — проявление ранних и не выраженных, а затем более тяжелых нарушений глобальной сократительной функции ПЖ у больных с умеренными и тяжелыми клиническими проявлениями ХСН.

Показатели тканевого миокардиального допплера являются более чувствительными индикаторами сократительной активности миокарда. Авторы одной из работ [15] при исследовании группы больных с ХСН обнаружили, что систолическая скорость кольца триkuspidального клапана ниже 11,5 см/с служила предиктором снижения ФВ ПЖ ниже 45% (с чувствительностью — 90% и специфичностью — 85%). Степень снижения не только систолической, но и диастолической функции ПЖ — это важный показатель

истощения компенсаторных возможностей миокарда, который в значительной мере влияет на тяжесть клинических проявлений ХСН.

У обследованных больных были выявлены три типа нарушения диастолической функции ПЖ: в 1-й и 2-й группах — тип с нарушенным расслаблением, в 3-й группе — признаки псевдонормализации и рестриктивный тип (у 67 и 33% больных соответственно). Диастолический профиль движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов в режиме тканевого миокардиального допплера использовали для индикации псевдонормального кровотока. В 1-й группе больных величины систолического давления в ЛА и среднего давления в ЛА были равны $28,2 \pm 1,2$ и $19,0 \pm 1,3$ мм рт.ст. соответственно, что достоверно не отличалось от группы контроля ($p > 0,05$). У больных 2-й группы СДЛА и ДЛА_{cp} составляли $36,8 \pm 1,1$ и $26,5 \pm 1,5$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). Очевидно, это обусловлено поражением левых отделов сердца с ростом жесткости миокарда, снижением сократительной способности левого предсердия, повышением давления в его полости, ростом давления заполнения ЛЖ или преднагрузки, с формированием пассивной венозной легочной гипертензии. В дальнейшем рост давления в легочной артерии происходил пассивно посредством повышения тонуса вен без активной артериальной легочной вазоконстрикции и без признаков повышения транспульмонального градиента давления ($11,5 \pm 0,1$ мм рт.ст.; $p < 0,01$) [6]. У больных 3-й группы показатели СДЛА и ДЛА_{cp} были достоверно повышены до $52,7 \pm 1,3$ ($p < 0,01$) и $38,0 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) соответственно. Это связано с формированием артериального компонента легочной гипертензии через рефлекс Китаева, что уменьшает перегрузку ЛП, но повышает легочное сосудистое сопротивление с более выраженным повышением давления в ЛА.

В патогенезе хронической легочной гипертензии, связанной с поражением левых отделов сердца, важная роль принадлежит гипоксической и застойной вазоконстрикции с прогрессирующей патологической структурной перестройкой стенки сосудов системы легочной артерии, возможной облитерацией просвета сосудов и нарастанием транспульмонального градиента давления, который наслаждается на легочное венозное давление [6].

Повышенным считают транспульмональный градиент более 12 мм рт.ст. У больных 3-й группы он оказался равным $21,2 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), что характерно для реактивной, а не для пассивной легочной гипертензии и свидетельствует о более выраженных изменениях легочной циркуляции с повышением не только ДЛА_{cp}, но и ЛСС выше 3 единиц Вуда. В нашем исследовании у больных 3-й группы с тяжелым течением ХСН высокий уровень давления в легочной артерии сопровождало значительное повышение легочного сосудистого сопротивления до $3,2 \pm 0,3$, ($p < 0,05$ (см. таблицу)). Полученные результаты согласуются с данными других авторов [5], свидетельствующих о том, что нарастание легочного сосудистого

сопротивления на фоне повышения давления в малом круге кровообращения у больных с поражением левых отделов сердца является важным патологическим фактором, который способствует прогрессированию патологического процесса и развитию право-желудочковой недостаточности.

Дисфункция ПЖ проявляется не только через повышение давления в малом круге кровообращения, но и через межжелудочковое взаимодействие. Существуют анатомические и функциональные взаимодействия обоих желудочков, так как они являются частями единой структуры, имеют общие мышечные волокна, покрыты единой перикардиальной сорочкой. Так или иначе, при систоло-диастолической дисфункции ЛЖ неизбежно нарушается систоло-диастолическая функция ПЖ. В то же время сохранившая насосная функция ПЖ является важной составляющей, поддерживающей стабильность гемодинамики, так как способствует компенсации нарушений функции ЛЖ посредством межжелудочкового взаимодействия [2]. Поэтому определение функционального состояния ПЖ — важный фактор оценки тяжести клинического течения и прогноза больных с ХСН.

Выводы

1. Начальные признаки ремоделирования правого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью сопровождаются умеренными нарушениями процессов его релаксации и увеличения размеров без достоверных признаков систолической дисфункции и повышения внутрипредсердного и легочного давления.

2. У больных ишемической болезнью сердца с умеренными клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности и признаками пассивной венозной легочной гипертензии, протекающей без достоверного повышения легочного сосудистого сопротивления, дальнейшие структурно-функциональные процессы адаптивного ремоделирования правого желудочка сопровождаются ранними скрытыми начальными изменениями его глобальной и продольной сократимости.

3. У больных с тяжелыми клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности и нарастанием недостаточности левых отделов сердца при длительной перегрузке малого круга кровообращения происходит развитие реактивной легочной гипертензии на фоне значительного повышения легочного сосудистого сопротивления с прогрессирующим снижением глобальной функции правого желудочка и его последующей дезадаптацией на этапе декомпенсации.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 432 с.
- Бусленко Н.С., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В. и др. Взаимосвязь между функциональным состоянием правого желудочка и степенью сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной функцией левого желудочка // Кардиология. 2005. №12. С.25-30.
- Батыралиев Т.А., Махмутходжаев С.А., Соплевенко А.В. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Ч.2. Больные с поражением левых отделов сердца // Кардиология. 2006. №3. С.79-84.
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М.: Практика, 2005. 344 с.
- Galie N., Hoeper M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Heart J. 2009. №30. P.2493-2537.
- McLaughlin V., Archer S., Badesch D., Barst R. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. №53. P.1573-1619.
- Алексин М.Н., Седов В.П. Допплер-эхокардиография. Уч. пособие. М., 1997. 80 с.
- Galerisi M. Echocardiography in clinical practice. Milano, 2007. Р.1-103.
- Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое допплеровское исследование миокарда. М.: Реал Тайм, 2006. 162 с.
- Kitabatake A., Jneie M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // Circulation. 1983. V.68. №2. P.302-309.
- Abbas A., Fortuin F., Schiller N. et al. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. V.41. №6. P.1021-1027.
- Рыбакова М.К., Алексин М.Н., Мит'ков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Видар-М, 2008. 501 с.
- Lindqvist P., Henein M., Kazzam E. Right ventricular outflow tract fractional shortening // Eur J Echocardiogr. 2003. №4. P.29-35.
- Candales L., Rajagopalan N., Saxens N. et al. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion // Am. J. Cardiol. 2006. №98. P.973-978.
- Meluzin J., Spinarova L., Bakala J. et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion // Eur. Heart J. 2001. №22. P.340-348.

Информация об авторах:

Барт Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 330-7030

Ларина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 330-7030
E-mail: larinav@mail.ru

Дергунова Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики Диагностического клинического центра № 1
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29, корп. 2
Телефон: (495) 330-0894

Скакова Татьяна Ивановна, заведующая отделением функциональной диагностики Диагностического клинического центра № 1
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29, корп. 2
Телефон: (495) 330-0894

Особенности когнитивного статуса у женщин с артериальной гипертонией в период постменопаузы

В.Н.Ларина¹, Н.К.Руничина², М.П.Михайлусова¹, В.Ф.Беневская¹, Н.В.Шарашкина²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра поликлинической терапии № 1 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Б.Я.Барт);

²Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова, Москва (директор — акад. РАМН, проф. Г.Т.Сухих)

Целью исследования было изучение когнитивного статуса у женщин в постменопаузе с артериальной гипертонией (АГ), наблюдающихся в поликлинических условиях. Обследованы 58 женщин в возрасте от 44 до 88 лет с АГ. Показано, что когнитивные расстройства встречаются у 40,8% женщин с АГ в период постменопаузы. Установлено, что ранний возраст наступления менопаузы, наличие депрессивного статуса, ожирение, изменение структурно-функционального состояния левых отделов сердца и метаболические расстройства ассоциированы со снижением когнитивной функции у женщин с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, когнитивный статус, постменопауза

Features of cognitive status of the postmenopausal women with arterial hypertension

В.Н.Ларина¹, Н.К.Руничина², М.П.Михайлусова¹, В.Ф.Беневская¹, Н.В.Шарашкина²

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Outpatient therapy № 1 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. B.Ya.Bart);

²Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov, Moscow (Director — Acad. of RAMS, Prof. G.T.Sukhikh)

The aim of the study was to examine the cognitive status in postmenopausal women with arterial hypertension observed in outpatient settings. 58 women from 44 to 88 years old with arterial hypertension were under study. It was shown that cognitive impairments were found in 40.8% of women with hypertension during the menopause. It was found that early age at menopause, the presence of depressive status, obesity, changes in the structural-functional state of the left heart and metabolic disorders were associated with decreased cognitive function in women with hypertension.

Key words: arterial hypertension, cognitive status, postmenopause

Нарушения когнитивных (познавательных) функций являются одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине, так как значительно ухудшают качество и продолжительность жизни пациента. Это обстоятельство также тесно связано со снижением приверженности пациента к лечению за счет снижения памяти, концентрации внимания и/или интеллекта, что особенно выраженно проявляется у лиц в старших возрастных группах. Нормальное старение организма человека сопровождается снижением его способности к обучению: лица

пожилого и старческого возраста хуже усваивают новую информацию. В настоящее время отмечается значительная распространенность когнитивных нарушений сосудистого генеза в популяции, что обусловлено старением населения и нарастанием случаев артериальной гипертонии (АГ) [1]. Доказано, что АГ повышает не только риск развития инсульта, но и расстройств памяти и других познавательных функций, приводя к развитию когнитивных нарушений и деменции, особенно в пожилом возрасте [2, 3]. Ежедневная практика терapeвта поликлиники подразумевает тесный контакт с пациентами с АГ на этапе диагностики, обследования, подбора антигипертензивной терапии и далее при проведении диспансерного наблюдения. Объективная оценка когнитивной функции пациента необходима для построения модели общения с ним. При признаках снижения этой функции у больного от терапевта требуется больше

Для корреспонденции:

Ларина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030
E-mail: larinav@mail.ru

Статья поступила 02.07.2012, принята к печати 19.09.2012

усилий, необходим индивидуальный подход и дополнительные мероприятия для обеспечения выполнения больным тех или иных рекомендаций. Одна из наиболее многочисленных групп пациентов с АГ — женщины в период постменопаузы, которые одну треть своей жизни находятся в этом периоде и, как правило, продолжают занимать активную социальную позицию в обществе и семье, а многие из них не прекращают свою профессиональную деятельность [4]. Сохранение здоровья женской популяции и адекватное ведение женщин в климактерический период являются актуальными задачами. Исследований, посвященных изучению когнитивного статуса у данной категории пациенток как в нашей стране, так и за рубежом, недостаточно [5, 6], практически отсутствуют данные о влиянии предыдущего гестационного анамнеза на выраженность когнитивных нарушений в этой группе, в связи с чем и была проведена данная работа.

Целью исследования было изучение когнитивного статуса у женщин в постменопаузе с артериальной гипертонией, наблюдающихся в поликлинических условиях.

Пациенты и методы

В исследование были включены 58 женщин в возрасте от 44 до 88 лет с артериальной гипертонией I–III степени. От каждой женщины было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Комплексное обследование и наблюдение за больными осуществлялось в Диагностическом клиническом центре № 1 ЮЗАО г. Москвы. Всем женщинам проводили клиническое обследование, оценивали показатели антропометрии (масса тела, рост, индекс массы тела — ИМТ, рассчитанный по формуле Кеттле). В сыворотке крови определяли содержание калия, натрия, креатинина, мочевины, глюкозы, общего холестерина, липопroteинов низкой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в покое выполняли на аппарате Hewlett-Packard (США), модель 77030R, с помощью датчика 2,5 МГц в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и допплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом), в стандартных позициях по общепринятой методике Н. Feigenbaum (1986). Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяли методом Симпсона из верхушечной позиции на 4 и 2 камеры. Тредмил-тест был проведен у 39 (67,2%) женщин и оказался положительным у 15 из 39 (38,5%). Суточное мониторирование артериального давления было проведено у 39 (67,2%) женщин. У всех женщин оценивали наличие тревоги и депрессии с помощью стандартной оценочной «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии», психоэмоциональный статус — с помощью опросника Mini-mental State Examination (MMSE) [7] у 49 женщин. Коррекцию медикаментозной терапии осуществляли согласно Национальным рекомендациям по ведению и лечению больных с АГ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0. Для непрерывных показателей с нормальным распределением результаты представлены как среднее и его стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Дискретные переменные представлены в виде процента от общего числа больных в группе. Для их сравнения применялся анализ таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 с поправкой на непрерывность или точный тест Фишера, когда количество наблюдений в одной из ячеек таблицы не превышало 5. Для оценки взаимосвязи показателей определяли отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ) при однофакторном анализе в модели логистической регрессии. Различие считали статистически значимым при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Когнитивные расстройства выявлены у 40,9% женщин с АГ в период постменопаузы. При этом у 26,5% женщин они были в виде легких форм, у 8,2% — умеренных нарушений, а у 6,1% женщин АГ привела к развитию деменции средней и легкой степени тяжести. В настоящее время АГ рассматривается как ведущий фактор риска развития когнитивных нарушений, особенно в старших возрастных группах. По степени тяжести выделяют умеренные и выраженные когнитивные расстройства, или деменцию. Наиболее тяжелые изменения, которые вызывают профессиональную и бытовую дезадаптацию пациента, принято обозначать термином «сосудистая деменция». Менее тяжелые нарушения, которые выходят за рамки возрастной нормы и заметны для окружающих, согласно современным представлениям называются умеренными когнитивными нарушениями. Изменения при легких когнитивных нарушениях незаметны для окружающих, но ощущаются самим пациентом и подтверждаются при тщательном исследовании с применением чувствительных методик. В связи с тем, что повреждение мозга при сосудистых заболеваниях прежде всего влияет на зрительное восприятие, кратковременную память и визуально-моторную координацию [8], при проведении оценочных тестов мы, в основном, обращали внимание на данные области. По нашим данным, снижение когнитивного статуса у женщин с АГ коррелировало с ранним возрастом наступления менопаузы ($r = -0,77, p = 0,001$), ожирением ($r = 0,95, p < 0,001$) и наличием депрессивного состояния ($r = -0,55, p < 0,001$). Проведение однофакторного регрессионного анализа также подтверждает, что независимыми факторами риска снижения когнитивного статуса у этой категории больных являются ранний возраст (до 40 лет) наступления менопаузы (ОШ 0,05, 95% ДИ 0,01–0,24, $p = 0,001$), наличие депрессивного состояния (ОШ 0,11, 95% ДИ 0,02–0,59,

$p = 0,01$ и ожирение (ОШ 0,09, 95% ДИ 0,02–0,47, $p = 0,004$).

По степени тяжести заболевания и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии пациентки распределялись следующим образом: гипертоническую болезнь I стадии имели 29 (50%) пациенток, II стадии — 27 (46,6%), III стадии — 2 (3,4%) пациентки. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе была у 25 (43,1%) женщин, у 13 (22,4%) — перенесенный инфаркт миокарда (подтвержденный ЭКГ и ЭхоКГ). У 27 (46,5%) женщин ИБС осложнилась развитием хронической сердечной недостаточности. Из сопутствующих заболеваний у 14 (24,1%) женщин был хронический пиелонефрит, у 9 (15,5%) — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 16 (27,6%) — хронический некалькулезный холецистит. Сахарный диабет 2 типа был выявлен у 13 (22,4%), различные заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит) — у 11 (18,9%) женщин. Избыточную массу тела имели 15 (25,9%) женщин, ожирение — 28 (48,2%).

Высшее образование было у 40 (68,9%) женщин, семью имели 36 (62,1%) женщин.

Длительность менопаузы колебалась от 1 до 40 лет и составила $19,4 \pm 9,7$ года, возраст наступления менопаузы был от 38 до 56 лет и составил $49,3 \pm 4,2$ года. Прибавку в весе на 10 кг и более на протяжении жизни отметили 19 (32,8%) женщин. Гипертензивный синдром во время беременности имели 11 (18,9%) женщин. У 17 (29,3%) женщин были одни роды, 30 (51,7%) женщин рожали дважды, у 1 (1,72%) женщины было более трех родов и 4 (6,9%) женщины не рожали. У 17 (29,3%) женщин была выполнена двусторонняя овариэктомия с или без гистерэктомии по поводу опухоли или опухолевидных образований яичников и доброкачественных образований матки. Гемодинамические показатели, данные суточного мониторирования АД и трендмил-теста у обследованных женщин представлены в табл. 1.

Таблица 1. Гемодинамические показатели, данные суточного мониторирования АД и трендмил-теста у обследованных женщин

Показатель	Обследованные пациентки $n = 58$
Систолическое АД (САД), мм рт.ст.	$144,2 \pm 19,3$
Диастолическое АД (ДАД), мм рт.ст.	$86,5 \pm 10,2$
ЧСС, мин^{-1}	$71,3 \pm 8,8$
Максимальное САД, мм рт.ст.	$175,3 \pm 28,1$
Максимальное ДАД, мм рт.ст.	$91,8 \pm 7,4$
Дельта САД, мм рт.ст.	$21,3 \pm 42,3$
Дельта ДАД, мм рт.ст.	$1,7 \pm 8,3$
Максимальная ЧСС, мин^{-1}	$115,4 \pm 31,2$
Метаболические единицы (MET), баллы	$5,3 \pm 1,3$
Длительность нагрузки, мин	$2,6 \pm 1,2$
Восстановление после нагрузки, мин	$4,2 \pm 1,5$

Степень повышения АД и длительность АГ являются факторами риска развития когнитивных нарушений. Чем выше систолическое и (или) диастолическое АД и чем дольше существует АГ, тем больше риск возникновения когнитивных нарушений. В проведенном нами исследовании была выявлена высокая степень корреляции между уровнем систолического АД и выраженностю когнитивных нарушений ($r = -0,95$, $p < 0,001$). Полученные данные согласуются с результатами недавних исследований, показавших наличие статистически значимой обратной связи между уровнем систолического АД, диастолического АД и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования больных, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и курения [9, 10]. Особенно выраженной была эта ассоциация в отношении исполнительных функций у женщин, включавших анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивацию, построение программы, умозаключение, произвольное внимание. Результаты нашего исследования также показали, что когнитивные расстройства при АГ в период постменопаузы затрагивали все сферы познавательной деятельности, но в большей степени это касалось нейродинамических показателей когнитивных функций (речевая активность, способность к концентрации внимания, пространственная ориентация). У женщин с выраженным расстройствами когнитивной функции особенно значимым было снижение способности к обобщению и анализу.

Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровня эстрогенов неблагоприятным образом оказывается на развитии и течении АГ. В настоящее время обсуждается ряд механизмов, объясняющих повышение АД после менопаузы. Дефицит эстрогенов в постменопаузе может нарушить баланс между различными вазоактивными гормонами, пролиферацией и функционированием клеток гладкомышечных сосудов, возможно, путем нарушения электролитного баланса в интра- или экстраклеточной среде [11]. Известно, что у женщин в постменопаузе гипертоническая болезнь протекает с быстрым поражением органов-мишеней: почек (микроальбуминурия), сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка), головного мозга [12]. В нашем исследовании не наблюдалась ассоциация между гипертрофией миокарда левого желудочка и выраженностю когнитивных нарушений. Из структурно-функциональных показателей сердца по данным ЭхоКГ и трендмил-теста, представленных в табл. 1 и 2, корреляционная связь выявлена только для ФВ ЛЖ ($r = -0,71$, $p < 0,001$).

При проведении однофакторного регрессионного анализа мы определили, что снижение ФВ ЛЖ (ОШ 0,22, 95% ДИ 0,09–0,52, $p = 0,001$) и увеличение левого предсердия по данным ЭхоКГ (ОШ 11,6, 95% ДИ 1,67–79,8, $p = 0,013$) являются независимыми факторами риска снижения когнитивного статуса у этой категории больных. Вероятно, эти результаты можно объяснить небольшой выборкой пациенток и от-

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца у женщин с артериальной гипертонией по данным ЭхоКГ

Показатель	Обследованные пациентки, $n = 58$
КДР ЛЖ, см	$4,8 \pm 0,5$
КСР ЛЖ, см	$3,2 \pm 0,7$
ЛП, см	$3,8 \pm 0,4$
ИО ЛП, мл	$28,8 \pm 8,6$
ПП, см	$2,7 \pm 0,4$
КДО, мл/м ²	$97,7 \pm 34,7$
КСО, мл/м ²	$42,4 \pm 29,2$
ПЖ, см	$2,6 \pm 0,2$
ЗС ЛЖ, см	$1,2 \pm 0,1$
МЖП, см	$1,1 \pm 0,1$
ФВ ЛЖ, %	$60,5 \pm 8,8$
ОТС	$0,6 \pm 0,1$

КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — размер левого предсердия, ИО ЛП — индекс объема ЛП, ПЖ — правый желудочек, КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ, МЖП — межжелудочковая перегородка ЛЖ, ЗС ЛЖ — задняя стенка ЛЖ, ОТС — относительная толщина стенок ЛЖ

носительно небольшой длительностью гипертонии, поскольку многочисленные исследования свидетельствуют, что дилатация левого предсердия у больных гипертонической болезнью предшествует развитию гипертрофии левого желудочка [13].

Важным аспектом исследования также явилось изучение метаболического статуса пациенток. В постменопаузе у женщин патогенетические механизмы АГ не ограничиваются прекращением положительного влияния гормонов яичников на сосудистый тонус. Дело в том, что дефицит эстрогенов сопровождается развитием относительной гиперандрогении, которая способствует или усугубляет развитие инсулинерезистентности. Последняя сопровождается гиперинсулинемией, дислипидемией, гиперурикемией, увеличением активности симпатоадреналовой системы, повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, тем самым способствуя задержке жидкости, что создает предпосылки для прогрессирования АГ. В группе обследованных нами пациенток когнитивные нарушения ассоциировали с гиперхолестеринемией (ОШ 0,03, 95% ДИ 0,01–0,22, $p < 0,001$), высоким уровнем мочевины (ОШ 0,06, 95% ДИ 0,01–0,29, $p = 0,001$), гиперурикемией (ОШ 0,098, 95% ДИ 0,02–0,52, $p = 0,006$), а также гипергликемией (ОШ 6,3, 95% ДИ 1,5–25,9, $p = 0,012$). Наши результаты согласуются с литературными данными и данными клинических исследований, по результатам которых было показано, что основными факторами риска ухудшения когнитивной функции являются АГ, сахарный диабет, кардиальная патология, метаболический синдром и депрессия [14]. Показатели биохимического анализа крови представлены в табл. 3.

Таблица 3. Показатели биохимического анализа крови у обследованных женщин

Показатель	Обследованные пациентки $n = 58$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,5 \pm 1,5$
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,7$
ЛПНП, ммоль/л	$3,7 \pm 1,2$
Креатинин, ммоль/л	$93,4 \pm 23,3$
Мочевина, ммоль/л	$7,4 \pm 2,3$
Глюкоза, ммоль/л	$6,3 \pm 1,5$
HbA1, %	$6,2 \pm 0,9$
Калий, ммоль/л	$4,7 \pm 0,5$
Натрий, ммоль/л	$143,1 \pm 4,8$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$320,7 \pm 105,3$

В последние десятилетия активно изучается роль АГ в развитии и прогрессировании нарушения когнитивных функций — от легких и умеренных когнитивных расстройств до степени деменции. При АГ в процесс вовлекаются мелкие церебральные сосуды, что вызывает ишемическое поражение вещества головного мозга. АГ способствует ускорению развития атеросклероза и продвижению атеросклеротического поражения в более мелкие церебральные артерии. Морфологической основой развития сосудистых когнитивных нарушений у пациентов с АГ могут быть повторные инсульты, единичный инсульт в стратегически важной для когнитивных функций области головного мозга, а также диффузное и очаговое поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз) [8]. Последний приводит к разобщению связей коры головного мозга и подкорковых ганглиев, обеспечивающих когнитивные функции. Лейкоареоз длительное время протекает бессимптомно, но при значительной выраженности вызывает ухудшение когнитивных функций, которое постепенно прогрессирует до степени деменции. В обследованной нами группе не было пациенток с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, тем не менее около 6% женщин страдали деменцией средней и легкой степеней тяжести. На фоне АГ происходят изменения стенки микроциркуляторного русла, развивается артериолосклероз, что приводит к изменению физиологической реактивности сосудов. В этих условиях снижения сердечного выброса, избыточной гипотензивной терапии развивается гипоперфузия в зонах терминального кровообращения.

Доказано, что адекватная антигипертензивная терапия способна предупреждать развитие цереброваскулярных осложнений, включая повторные нарушения мозгового кровообращения и когнитивные расстройства. В задачи нашего исследования не входила оценка влияния антигипертензивной терапии на когнитивный статус пациенток с артериальной гипертонией. Однако коррекцию медикаментозной терапии проводили всем женщинам различными классами антигипертензивных препаратов: ингиби-

торы АПФ принимали 48 (82,8%) пациенток, APAII — 11 (19%), β-адреноблокаторы — 4 (58,6%), диуретики — 39 (67,2%), антагонисты кальция — 32 (55,2%). Гиполипидемические препараты в виде статинов при гиперлипидемии принимали 19 (32,7%) женщин. Существующие на сегодняшний день данные о влиянии терапии на когнитивный статус при АГ неоднозначны. На основании клинических и экспериментальных данных можно утверждать, что только два класса антигипертензивных препаратов — антагонисты кальция и APAII — независимо от их гипотензивного эффекта обладают способностью предотвращать когнитивные нарушения. Было установлено, что в познавательном процессе большое значение имеет активность рецепторов AT2 головного мозга на фоне сохраненного уровня ангиотензина II. Антагонисты кальция не влияют на уровень ангиотензина II, а антагонисты рецепторов ангиотензина изолированно блокируют AT1 рецепторы, не затрагивая при этом деятельность рецепторов AT2, что обеспечивает сохранение когнитивной функции [15, 16]. Кроме того, описанные плеотропные механизмы антагонистов кальция увеличивают их потенциальную способность предотвращать когнитивные нарушения у пожилых пациентов при артериальной гипертонии, а также при ее сочетании с сахарным диабетом и/или атеросклерозом.

Таким образом, при оценке возможных причин сниженного когнитивного статуса у женщин с АГ в период постменопаузы было установлено, что несомненный вклад в его формирование вносят ранний возраст наступления менопаузы, наличие депрессии, ожирение, изменение структурно-функционального состояния левых отделов сердца и метаболические расстройства. Необходима своевременная диагностика когнитивных нарушений у этой категории больных, так как именно на ранних этапах поражения головного мозга можно ожидать наибольшего успеха от адекватной гипотензивной терапии и коррекции метаболических сдвигов.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Larrieu S., Letenieur L., Porgojozo J. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // Neurology. 2002. V.59. P.1594–1599.
2. Johnson K., Margolis K., Espeland M. et al. Women's Health Initiative Memory Study and Women's Health Initiative Investigators. A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study // J Am Geriatr Soc. 2008. V.56. P.1449–1458.
3. Elias P., D'Agostino R., Elias M. et al. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance // Exp Aging Res. 1995. V.21. P.393–417.
4. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // Российский кардиологический журнал. 2008. №4 (72). С.40–58.
5. Elkins J., Yaffe K., Cauley J. et al. Preexisting hypertension and the impact of stroke on cognitive function // Ann. Neurol. 2005. V.58. P.68–74.
6. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. №1. С.27–33.
7. Folstein M., Folstein S., McHugh P. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. 1975. V.12 (3). P.189–198.
8. Singh-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study // J Clin Epidemiol. 2005. V.58. P.1308–1315.
9. Skoog I., Lithell H., Hansson L. et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) // Am. J. Hypertens. 2005. V.18. P.1052–1059.
10. Starr J., Whalley L., Inch S. et al. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people // J Am Geriatr Soc. 1993. V.41. P.153–156.
11. Waddell T., Dart A., Gatzka C. et al. Women exhibit a greater age-related increase in proximal aortic stiffness than men // J. Hypertens. 2001. V.19. P.2205–2212.
12. Staessen J., Bulpitt C., Fagard R. et al. The influence of menopause on blood pressure // J. Hum. Hypertens. 1989. V.3. P.427–433.
13. Miller J., O'Rourke R., Crawford M. et al. Left atrial enlargement: an early sign of hypertensive heart disease // Am. Heart. J. 1988. V.116. P.1048–1051.
14. Tzourio C., Dufouil C., Ducimetiere P. et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Group // Neurology. 1999. V.53. P.1948–1952.
15. Forette F., Seux M., Staessen J. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study // Arch. Intern. Med. 2002. V.162 (18). P.2046–2052.
16. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // Stroke. 2009. V.40. P.1229–1236.

Информация об авторах:

Рунихина Надежда Константиновна, доктор медицинских наук, руководитель терапевтического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова
Адрес: 117485, Москва, ул. Опарина, 4
Телефон: (495) 438-2633
E-mail: runishi@rambler.ru

Михайлусова Марина Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030
E-mail: mikhailusova@yandex.ru

Беневская Валентина Федоровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2
Телефон: (495) 330-7030
E-mail: benevskaya@list.ru

Шарашкина Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, врач терапевтического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова
Адрес: 117485, Москва, ул. Опарина, 4
Телефон: (495) 438-2633
E-mail: sharashkina@inbox.ru

Оптимизация диагностики и ведения больных хронической обструктивной болезнью легких в поликлинических условиях

М.С.Бродский, С.С.Соловьев, М.Г.Головко

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра поликлинической терапии № 1 лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой — проф. Б.Я.Барт)

Объективное определение стадии заболевания и тяжести течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) необходимо для выбора адекватной терапии, и должно учитывать, кроме степени имеющейся бронхиальной обструкции, уровень выраженности симптомов, риск обострений и наличие характерной для ХОБЛ сопутствующей патологии. Анкеты «Шкала Медицинского исследовательского совета» (MRC) и «Тест для оценки ХОБЛ» (CAT, COPD Assessment Test), валидированные для количественной оценки симптомов у больных с ХОБЛ, могут использоваться в качестве компонента комплексного критерия тяжести заболевания, а также применяться в практическом здравоохранении для определения эффективности фармакотерапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, GOLD, классификация ХОБЛ по степени тяжести, тест CAT, шкала MRC

Optimization of diagnosis and management of patients with chronic obstructive pulmonary disease in the outpatient departments

M.S.Brodskiy, S.S.Solovyyev, M.G.Golovko

The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Outpatient Therapy № 1 of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department — Prof. B.Ya.Bart)

Objective determination of the stage of the disease and the severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is necessary for selecting the appropriate therapy, and should be taken into account, beside the existing degree of bronchial obstruction, the current level of patient's symptoms, exacerbation risk, and the presence of comorbidities. Modified British Medical Research Council (MRC) questionnaire and the COPD Assessment Test (CAT) validated to assess symptoms in patients with COPD may be used as a part of the comprehensive criteria of severity, as well as used in medical practice to determine the effectiveness of pharmacotherapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, GOLD, classification of COPD according to the degree of its heaviness, CAT test, MRC scale

Современные данные о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) позволяют трактовать эту болезнь как хроническое заболевание, характеризующееся стойкой бронхиальной обструкцией, которая прогрессирует у большинства больных и связана с патологически выраженным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на вдыхание патогенных частиц и газов. Обострения

и развивающаяся сопутствующая патология способствуют тяжелому течению заболевания (Глобальная стратегия по лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD), пересмотр 2011 г.). В определении также подчеркивается, что ХОБЛ можно предупредить и эффективно лечить [1].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), как минимум 64 млн человек страдают хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелой или тяжелой стадии. В 2005 г. от ХОБЛ умерли более 3 млн человек без учета смертности от сопутствующей патологии, характерной для больных с ХОБЛ. В настоящее время заболевание занимает четвертое место среди ведущих причин смерти в мире. По прогнозам, если не будут приняты меры, направленные на уменьшение риска (особенно на снижение

Для корреспонденции:

Бродский Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29, корп. 2
Телефон: (495) 330-7030
E-mail: brodsky.ms@gmail.com

Статья поступила 02.07.2012, принятая к печати 19.09.2012

воздействия табачного дыма), общая смертность от ХОБЛ в ближайшие 10 лет возрастет более чем на 30% и к 2030 г. станет третьей по значимости причиной смерти во всем мире [2]. По официальным данным Минздрава России, число больных ХОБЛ в нашей стране составляет около 1 млн человек, но по результатам подсчета с использованием эпидемиологических маркеров фактическое число больных может составить около 11 млн [3]. Эти данные определяют первостепенное медико-социальное значение этого заболевания.

Клинический диагноз ХОБЛ следует предполагать при наличии у больного одышки, хронического кашля, продукции мокроты и данных анамнеза о воздействии характерных для заболевания факторов риска. В амбулаторно-поликлинической практике диагностика ХОБЛ остается серьезной проблемой. Это касается как пациентов с начальными проявлениями заболевания, у которых клинические симптомы болезни ограничиваются кашлем с мокротой, так и пациентов с выраженным проявлением бронхиальной обструкции. Так, первые, как правило, наблюдаются с диагнозом «хронический бронхит», а вторые до сих пор находятся под наблюдением с диагнозами «хронический обструктивный бронхит» (в ныне существующей классификации заболеваний органов дыхания отсутствует), «эмфизема легких» или «бронхиальная астма тяжелого течения». Возможно, этому способствует отождествление понятия ХОБЛ с устаревшим понятием «хронические обструктивные заболевания легких» (ХОЗЛ), объединявшим различные по этиологии заболевания по признаку наличия не полностью обратимой бронхиальной обструкции.

Использование устаревших или неточных диагнозов в клинической практике приводит к неадекватному выбору объема медикаментозной терапии. Кроме того, от внимания врача и пациента ускользает роль этиологического фактора, вызвавшего развитие заболевания и провоцирующего его дальнейшее прогрессирование, не проводятся меры по стимулированию отказа от курения среди этих больных. Тогда как прекращение курения является фактором, достоверно увеличивающим продолжительность жизни больных с ХОБЛ [4].

Эмфизема — патоморфологический термин, подразумевающий наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, обусловленное деструкцией паренхимы легких, описывает лишь часть присутствующих при ХОБЛ структурных изменений. Часто этот термин некорректно используется в качестве самостоятельного клинического диагноза.

Отождествление ХОБЛ и бронхиальной астмы тяжелого течения в ряде случаев связано со сложностями регулярного спирометрического контроля течения болезни.

Для хронического бронхита на настоящий момент существует лишь эпидемиологическое определение ВОЗ, согласно которому это состояние, проявляю-

щееся кашлем и выделением мокроты в течение, по крайней мере, трех месяцев в году не менее двух лет подряд. Таким образом, в нем не нашла отражения этиология воспалительного процесса в бронхах и его точная локализация (а именно, поражение дистальных или проксимальных отделов бронхиального дерева). Отметим, что бронхит при ХОБЛ характеризуется поражением бронхов мелкого калибра с развитием обструктивного бронхолита. Хронический продуктивный кашель при ХОБЛ может долгое время не сопровождаться изменениями спирометрических показателей, вследствие чего многие зарубежные исследователи готовы рассматривать диагноз «хронический бронхит» как составную часть диагноза ХОБЛ, отрицая его самостоятельное значение [5]. В пользу данной гипотезы говорят также результаты исследований, доказывающие связь между гиперпродукцией бронхиальной слизи и снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_1) [6], высокий риск развития ХОБЛ у молодых курильщиков с хроническим бронхитом [7, 8]. Тем не менее наличие бронхиальной обструкции как обязательного диагностического критерия ХОБЛ в настоящий момент подтверждается всеми международными и национальными соглашениями.

Анализ диагностики ХОБЛ в поликлинических условиях показывает, что диагноз традиционно основывается на данных клинических проявлений заболевания и подтверждается результатами исследования функции внешнего дыхания (спирометрии).

Врачи поликлиник, которые лечат больных с ХОБЛ, должны иметь возможность проводить спирометрию своим пациентам. В настоящее время исследование функции внешнего дыхания с хорошим качеством измерений доступно в большинстве учреждений здравоохранения. Спирометрия включает определение трех параметров: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха, выполненного после максимального вдоха), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_1 , объем форсированного выдоха в течение первой секунды предыдущего маневра) и соотношения этих двух параметров ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$, модифицированный индекс Тиффо). Результаты исследования сопоставляются с эталонными значениями с учетом возраста, роста, пола и расы. Дискуссия по поводу того, какой из спирометрических показателей должен являться диагностическим критерием ХОБЛ продолжается, при этом именно индекс $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$, измеренный после ингаляции бронхолитика, является сегодня наиболее достоверным и воспроизводимым спирометрическим показателем, подтверждающим наличие стойкой бронхиальной обструкции, а следовательно и ХОБЛ [1]. Данный критерий также не лишен недостатков, в частности, он может давать ложноположительные результаты у пожилых больных. Следует подчеркнуть, что определение обратимости обструкции по показателю ОФВ_1 в острой пробе с бронхолитиком (т.е. прирост ОФВ_1 после его применения более чем на 12%

или 200 мл по абсолютному значению) больше не является необходимым критерием диагноза ХОБЛ. В нашем случае оценивались 437 амбулаторных медицинских историй болезни пациентов ХОБЛ поликлиник ЮЗАО г. Москвы. При экспертизной оценке амбулаторных историй болезни определение ОФВ₁ хотя бы один раз в году отмечено у 98,6% пациентов. Однако данный показатель был использован не только для определения стадии ХОБЛ, но и как диагностический критерий, тогда как индекс ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы на обратимость бронхиальной обструкции для этой цели применяли лишь в 65,6% случаев.

К сожалению, крайне редко врачами первичного звена используется такой простой и доступный метод функциональной диагностики, как регулярное исследование пиковой скорости выдоха (ПСВ, пикфлюметрия). В отличие от больных бронхиальной астмой, у которых регулярная пикфлюметрия стала обязательным компонентом оценки динамики состояния и контроля заболевания, при ХОБЛ проведение систематического измерения ПСВ мы отметили только у трети больных. Возможно, это связано с отсутствием у больных ХОБЛ выраженных колебаний этого показателя, характерных для бронхиальной астмы. Хотя измерение ПСВ в качестве единственного диагностического теста не является достаточно надежным (несмотря на высокую чувствительность этого параметра, специфичность его достаточно низкая), регулярное исследование этого показателя, особенно в динамике, во многом способствовало бы более тщательной оценке выраженности бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ и при определении эффективности лечения.

В настоящее время ОФВ₁ является ведущим параметром определения тяжести течения ХОБЛ. Он применялся в качестве ведущего критерия в большинстве клинических исследований, посвященных ХОБЛ, и лежит в основе определения стадии заболевания согласно классификации GOLD. Показано, что с нарастанием бронхиальной обструкции, а следовательно, снижением значений ОФВ₁, связаны увеличение риска обострений, госпитализаций и смерти [9–11]. Однако, как показали проведенные исследования, спирометрические показатели слабо коррелируют с выраженнойостью таких симптомов, как одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, и, как следствие, качеством жизни, связанным со здоровьем (КЖСЗ) [12–14]. Это объясняет трудности оценки эффективности фармакотерапии у больных ХОБЛ, которые дополнительно усугубляются тем, что на фоне лечения у больных не наблюдается значимого увеличения ОФВ₁ (в среднем не больше 6–8%), и дальнейшее прогрессирование заболевания сопровождается неуклонным снижением этого показателя. Наоборот, больные могут отмечать существенные улучшения в общем состоянии здоровья и уменьшение выраженности симптомов, несмотря на незначительные улучшения спирометрических показателей, что находит подтверждение при оценке КЖСЗ, проводимого по

результатам лечения. Причина данного феномена кроется в том, что тяжесть течения ХОБЛ и выраженность симптомов у конкретного больного определяется не только степенью бронхиальной обструкции, но и другими факторами, которые должны быть дополнительно изучены и включены в оценку тяжести течения заболевания. Примером таких дополнительных факторов, влияющих на тяжесть ХОБЛ, может служить развитие на определенной стадии ХОБЛ выраженных системных нарушений, таких как снижение массы тела, дисфункция и атрофия скелетной мускулатуры, кахексия. По этой причине предпринимались попытки дополнить спирометрическую оценку такими дополнительными инструментами, как оценка индекса массы тела (снижение индекса у больных ХОБЛ связано с неблагоприятным прогнозом) или использование комплексного индекса BODE (В — индекс массы тела, О — обструкция, D — одышка, Е — физическая толерантность) [15].

По мнению группы экспертов GOLD, объективная оценка ХОБЛ должна учитывать следующие аспекты: текущий уровень выраженности симптомов, тяжесть спирометрических нарушений, риск обострений и наличие сопутствующей патологии. Для решения этой задачи в новом пересмотре GOLD от 2011 г. была предложена комбинированная классификация тяжести ХОБЛ, включающая, кроме показателя ОФВ₁, оценку риска обострений, а также определение уровня выраженности симптомов с использованием модифицированной шкалы Медицинского исследовательского совета (MRC) или Теста для оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT) [1].

Вопросники, анкеты и специализированные шкалы для определения качества жизни и состояния здоровья часто используются при проведении клинических исследований и все более широко внедряются в повседневную практику. С их помощью можно оценить выраженность симптомов, общее состояние здоровья и качество жизни. Факторы, определяющие качество жизни человека, весьма разнообразны. Даже у очень тяжелых больных состояние здоровья обычно составляет довольно малую часть качества жизни, а большая доля приходится на работу, финансы, семью и совокупность других социальных факторов. Несмотря на кажущееся сходство, термины «качество жизни» и «состояние здоровья» различаются. В связи с этим вопросы, создаваемые для оценки лиц с различной патологией, обычно оценивают более специфические аспекты качества жизни, непосредственно связанные с заболеванием, а именно КЖСЗ, что позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на состояние больного. Определение КЖСЗ — это стандартизованный метод выявления влияния болезни на повседневную жизнь пациента, его активность и благополучие. Для определения эффективности лечения больных ХОБЛ немалое значение имеет оценка выраженности одышки, толерантности к физическим нагрузкам, а также определение общего состояния здоровья и КЖСЗ [16].

Требования, предъявляемые к анкетам, создаваемым для применения их в рутинной амбулаторной практике, кроме общих для любого такого теста чувствительности и валидности, включают также время, затрачиваемое врачом и пациентом при их использовании. Валидность — мера соответствия методики и результатов исследования поставленным задачам. Чувствительность — способность теста отражать изменения в оцениваемых характеристиках. В настоящее время для комплексной оценки больных ХОБЛ используются различные вопросы, позволяющие достоверно оценивать влияние заболевания на различные стороны жизни больных. В частности, респираторный вопросник госпиталя св. Георгия (St. George Respiratory Questionnaire — SGRQ) разработан и валидизирован специально для оценки больных ХОБЛ. Он охватывает разнообразные аспекты заболевания и поэтому требует значительного времени больного для заполнения и врача для его оценки (данный вопросник должен заполняться больным под наблюдением врача). Анкета содержит семь разделов: проблемы с дыханием; физические проблемы; эмоции; ситуации, вызывающие или усиливающие проблемы с дыханием; общая активность; повседневная и домашняя активность; социальная активность; взаимоотношения и сексуальная активность. Результат теста рассчитывается в баллах [17]. Проведено значительное число исследований, подтверждающих воспроизведимость и чувствительность SGRQ, в том числе для оценки результатов лечения, однако время, необходимое для его заполнения (10–15 мин), ограничивает возможность его применения в рутинной практике. Тест часто используется в качестве валидного эталона для сравнения с другими, более короткими тестами.

Для быстрой оценки состояния больного ХОБЛ существуют короткие вопросы и оценочные шкалы, примером которых являются шкала MRC или тест CAT. Несмотря на небольшое количество вопросов, они обладают проверенной достоверностью и чувствительностью, но не требуют много времени для заполнения.

Для оценки одышки в условиях обычной повседневной активности обычно применяют дискриминативные шкалы. Одна из наиболее известных и широко используемых в настоящее время — пятибалльная шкала Медицинского исследовательского совета (MRC), впервые опубликованная в 1959 г. При помощи этой шкалы фиксируют уровень физической активности, приводящий к развитию диспноэ, при последующем анкетировании больного осуществляется мониторинг уровня активности, вызывающей одышку. Пациенту требуется менее одной минуты для выбора пункта, который наиболее точно соответствует тяжести его состояния [18]. Шкала MRC может воспроизводиться как в течение короткого (от 2 дней до 2 недель), так и длительного времени и хорошо соотносится с другими оценками общего состояния, а также может использоваться для оценки риска летальности.

Тест для оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT) представляет собой вопросник, предлагающий оценить восемь утверждений, характеризующих общее состояние больных с ХОБЛ, используя шкалу в баллах от 0 до 6. Они охватывают такие аспекты заболевания, как кашель, отделение мокроты, затруднение дыхания, одышка, ограничение активности, уверенность, сон и энергичность [19]. CAT — это стандартизированный короткий и простой оценочный тест, который, тем не менее, является надежным и чувствительным. Заполнение данной анкеты не требует много времени и осуществляется самим пациентом. Тест был разработан для применения во всем мире и имеет валидные переводы на различные языки, в том числе на русский. Данные, полученные в результате опроса с использованием CAT, тесно коррелируют с оценкой здоровья при использовании вопросника SGRQ, однако он значительно проще и заполняется гораздо быстрее [20]. Оптимальная частота использования CAT для оценки динамики состояния здоровья больного ХОБЛ — каждые 3–6 месяцев, но может определяться конкретной ситуацией. Суммарная оценка по этому вопроснику составляет от 0 до 40 баллов. Исходя из высокой корреляции между CAT и SGRQ, различие между измерениями в два и более баллов свидетельствует о клинически значимом изменении состояния здоровья. Поддержка использования CAT реализована также группой разработчиков через интернет-сайт <http://www.catestonline.org/>, что позволяет врачу или пациенту при наличии компьютера и доступа в интернет легко распечатать тест или пройти оценку в онлайн-режиме. Таким образом, CAT, наряду с функциональными легочными тестами, может широко применяться в ежедневной амбулаторной практике, помогая врачу в выборе оптимального лечения и осуществлению контроля состояния больного.

Согласно комбинированной классификации, предложенной рабочей группой GOLD, значения теста CAT ≥ 10 или шкалы MRC ≥ 2 говорят о значительной выраженности симптомов [1]. Использование CAT у больных ХОБЛ является предпочтительным, так как он дает более полную оценку симптомов заболевания; при отсутствии CAT для оценки выраженности одышки рекомендуется применять шкалу MRC. В любом случае для оценки состояния здоровья должна использоваться лишь одна шкала.

К сожалению, приходится констатировать, что вопросы и шкалы в настоящее время используются в поликлинической практике редко. Обзор 437 амбулаторных историй болезни пациентов с ХОБЛ, наблюдавшихся в поликлиниках ЮЗАО г. Москвы, продемонстрировал низкую приверженность врачей к использованию вопросников вообще и шкалы CAT в частности. Только в 17% случаев врачи регулярно использовали тест CAT при ведении больных ХОБЛ. Между тем использование шкал MRC и CAT в повседневной амбулаторной практике, кроме возможности применения новых стандартов оценки тяжести ХОБЛ и соответствующих рациональных схем лечения, по-

зволяет дать количественную оценку выраженности имеющихся у больного симптомов. Такая оценка при систематическом наблюдении больного врачом может являться дополнительным критерием для определения эффективности проводимой фармакотерапии наряду с оценкой динамики спирометрических показателей.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD). Revised 2011. [Official website]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf (accessed: 02.07.2012).
2. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Информационный бюллетень №315 Ноябрь 2011 г. [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения [Офиц. сайт]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/index.html> (accessed: 02.07.2012).
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей / Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ООО «Колор Ит Студио», 2004. С.64
4. Anthonisen N.R., Connell J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study // JAMA. 1994. V.272. P.1497.
5. Blanchette C.M., Roberts M.H., Petersen H. Economic burden of chronic bronchitis in the United States: a retrospective case-control study // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011. V.6. P.73–81.
6. Vestbo J., Prescott E., Lange P., Group at CCHS. Association between chronic mucus hypersecretion with FEV decline and COPD morbidity // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V.153. P.1530–1535.
7. Guerra S., Sherrill D.L., Venker C. et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk // Thorax. 2009. V.64. P.894–900.
8. de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V.175. P.32–39.
9. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2010. V.363. P.1128–1138.
10. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial // Lancet. 2009. V.374. P.1171–1178.
11. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study // Respir. Res. 2009. V.10. P.59.
12. Wolkove N., Dajczman E., Colacone A. et al. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease // Chest. 1989. V.96. P.1247–1251.
13. Hay J.G., Stone P., Carter J. et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 1992. V.5. P.659–664.
14. Bauerle O., Chrusch C.A., Younes M. Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V.157. P.57–68.
15. Celli B.R., Cote C.G., Marin J. M. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2004. V.350. P.1005–1012.
16. Jones P., Lareau S., Mahler D.A. Measuring the effects of COPD on the patient // Respir. Med. 2005. V.99 (suppl. 2). P.S11–S18.
17. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. et al. A selfcomplete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V.145. P.1321–1327.
18. Fletcher C.M., Elmes P.C., Fairbairn A.S. et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population // Br. Med. J. 1959. V.5147. P.257–266.
19. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test // Eur. Respir. J. 2009. V.34. P.648–654.
20. Dodd J.W., Hogg L., Nolan J. et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study // Thorax. 2011. V.66. P.425–429.

Информация об авторах:

Соловьев Сергей Серафимович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии №1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29, корп. 2
Телефон: (495) 330-7030

Головко Милада Геннадиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии №1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29, корп. 2
Телефон: (495) 330-7030

Значение показателей внутрибрюшного давления в оценке тяжести состояния у пациентов с перитонитом

М.Ш.Цициашвили¹, Р.Р.Губайдуллин³, В.Е.Багдатьев², Т.Ж.Якубов¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра хирургических болезней № 1 педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. И.И.Затевахин);

²Городская клиническая больница № 57, Москва (главный врач — к.м.н. И.А.Назарова);

³Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, Москва (главный врач — д.м.н. Е.Р.Яшина)

В статье проанализированы изменения внутрибрюшного давления у 38 пациентов с местным (17 больных) и распространенным перитонитом (21 больной). Выявлено, что у пациентов с распространенным перитонитом внутрибрюшное давление достоверно выше, чем у пациентов с местным перитонитом. У 53% пациентов с местным перитонитом внутрибрюшную гипертензию не наблюдали, у 47% — отмечена I степень. В группе распространенного перитонита все пациенты имели внутрибрюшную гипертензию: I степень была у 17,4% больных, II степень — у 65,2%, III степень — у 8,7%, IV степень — у 8,7% пациентов.

Ключевые слова: внутрибрюшное давление, внутрибрюшная гипертензия, перитонит

The value of intra-abdominal pressure indicators in the assessment of the severity of patients with peritonitis

M.Sh.Tsitsiashvili¹, R.R.Gubaydullin³, V.E.Bagdatyev², T.J.Yakubov¹

¹The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Department of Surgery Diseases № 1 of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. I.I.Zatevakhin);

²Municipal Clinical Hospital № 57, Moscow (Chief Doctor — PhD I.A.Nazarova);

³Clinical Hospital of the Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow (Chief Doctor — DMSci E.R.Yashina)

In this research we analyzed the changes in intra-abdominal pressure in 38 patients with local (17 patients) and generalized peritonitis (21 patients). The study found significantly higher intra-abdominal pressure in patients with advanced peritonitis than in patients with local peritonitis. In 53% of patients with local peritonitis intra-abdominal pressure was not observed, and 47% of patients had its I degree. In the group of generalized peritonitis all patients had intra-abdominal hypertension: I degree was observed in 17.4% of patients, II degree — in 65.2%, III degree — in 8.7% and IV degree — in 8.7% of patients.

Key words: intra-abdominal pressure, intra-abdominal hypertension, peritonitis

Перитонит является наиболее частым и грозным осложнением острых воспалительных заболеваний и повреждений органов брюшной полости. Летальность при перитоните составляет 20–30% [1, 2].

В настоящее время все чаще можно встретить публикации о внутрибрюшном давлении (ВБД) у пациентов с хирургическими заболеваниями органов

брюшной полости и его значительном влиянии на органы и системы. Некоторые авторы для контроля за течением перитонита предлагают ориентироваться на показатели внутрибрюшного давления [3–5]. При повышении ВБД в послеоперационном периоде рекомендуют декомпрессивное ушивание раны передней брюшной стенки [6–8].

Учитывая многообразие морфологических форм, фазность течения патологического процесса, полиморфизм клинических проявлений, а также значительные трудности для практикующих врачей при проведении диагностики и лечения пациентов с перитонитом, вопрос об уровне ВБД в зависимости от распространенности перитонита и его значимость при данной патологии остается открытым.

Для корреспонденции:

Цициашвили Михаил Шалвович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32, корп. 3
Телефон: (499) 780-0855

E-mail: mshc57@mail.ru

Статья поступила 05.06.2012, принята к печати 19.09.2012

Уровень внутрибрюшной гипертензии (ВБГ), причины ее возникновения и ее влияние на развитие изменений со стороны органов брюшной полости у пациентов с перитонитом определяют актуальность данной проблемы, а также цели и задачи настоящего исследования.

Пациенты и методы

Было проведено наблюдение за 38 пациентами с диагнозом перитонита различного генеза и распространенности. Возрастной и половой состав представлены на рис. 1.

Преобладающую часть пациентов составили женщины старше 50 лет. Обращает на себя внимание большой удельный вес сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы: у 17 больных — хроническая ишемическая болезнь сердца, у 11 — гипертоническая болезнь.

Согласно принципам классификации, в зависимости от распространенности перитонита всех больных разделили на две группы (табл. 1). Необходимо отметить, что в хирургической практике в генезе перитонита представленные нозологические единицы встречаются наиболее часто.

Для определения ВБД использовали метод, рекомендованный Всемирным обществом по изучению абдоминального компартмент-синдрома. Пациент лежит на спине в горизонтальном положении. В мочевой пузырь вводят катетер Фолея, раздувают баллон, и происходит опорожнение мочевого пузыря. В полость мочевого пузыря вводят 25 мл стерильного физиологического раствора, после чего к катетеру Фолея присоединяют прозрачный градуированный в сантиметрах капилляр и измеряют внутрипузырное давление (за нулевую отметку принимают верхний край лонного сочленения).

Для проведения статистического анализа применяли методы описательной статистики: рассчитывали среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение, проверяли соответствие полученных данных нормальному закону распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова [9].

Наблюдаемые показатели были распределены нормально, для дальнейшего анализа статистической достоверности использовали параметрическую стати-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от распространенности перитонита			
Нозология	Местный перитонит	Распространенный перитонит	Всего
Острый аппендицит	12	6	18 (47%)
Острый холецистит	5	3	8 (21%)
Прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	—	6	6 (16%)
Мезентериальный тромбоз	—	3	3 (8%)
Прорыв абсцесса в свободную брюшную полость	—	3	3 (8%)
Итого	17	21	38 (100%)

стику. Сравнивали параметры между двумя группами, при анализе количественных признаков использовали дисперсионный анализ, при наличии первичной достоверности — *t*-критерий Стьюдента. Статистически достоверными считали различия двух сравниваемых величин с вероятностью выше 95% ($p < 0,05$). Для описания линейной связи количественных признаков использовали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

У исследуемых 38 пациентов ВБД была выявлена в 79% случаев, из них 77% — в подгруппе с распространенным перитонитом. Наблюдали четкое различие ВБД в зависимости от распространенности процесса. Пациенты с местным перитонитом имели ВБД, равное $8,7 \pm 2,9$ мм рт.ст., а пациенты с распространенным перитонитом — $19 \pm 4,1$ мм рт.ст., т.е. подгруппа местного перитонита имела достоверно более низкое ВБД (рис. 2, а).

Анализ распределения пациентов по степени ВБГ показал, что у 8 (53%) больных с местным перитонитом ВБГ не наблюдали и 7 (47%) пациентов имели I степень ВБГ. В группе распространенного перито-

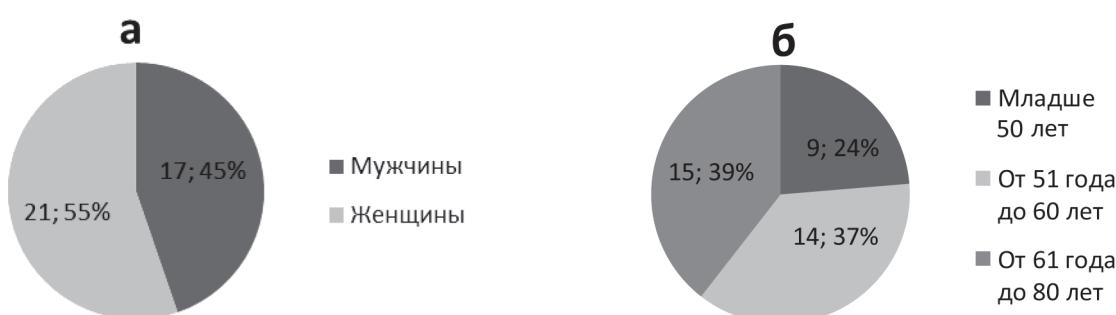


Рис. 1. Распределение пациентов с перитонитом по полу (а) и возрасту (б)

Таблица 2. Распределение пациентов с перитонитом в зависимости от степени ВБГ

Степень ВБГ	Местный перитонит	Распространенный перитонит	Всего
ВБГ отсутствует (ВБД менее 10 мм рт.ст.)	8	—	8 (21%)
I (10–15 мм рт.ст.)	7	4	11 (29%)
II (16–20 мм рт.ст.)	—	15	15 (40%)
III (21–25 мм рт.ст.)	—	2	2 (5%)
IV (более 25 мм рт.ст.)	—	2	2 (5%)
Итого	15	23	38 (100%)

нита все пациенты имели внутрибрюшную гипертензию: 4 (17,4%) пациента — I степени, 15 (65,2%) — II степени, 2 (8,7%) — III степени и 2 (8,7%) пациента имели ВБГ IV степени. Таким образом, мы наблюдали значительное увеличение степени ВБГ у пациентов с распространенным перитонитом в сравнении с подгруппой больных с местным перитонитом (табл. 2).

Комплексная оценка степени тяжести состояния по шкале APACHE II, проведенная в 1-е сутки, позволила установить, что пациенты с распространенным перитонитом имели наиболее выраженные системные нарушения. Об этом свидетельствовали высокие значения шкалы APACHE II в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с местным перитонитом (рис. 2, б).

При включении в анализ всех пациентов была получена достоверная прямая корреляционная связь

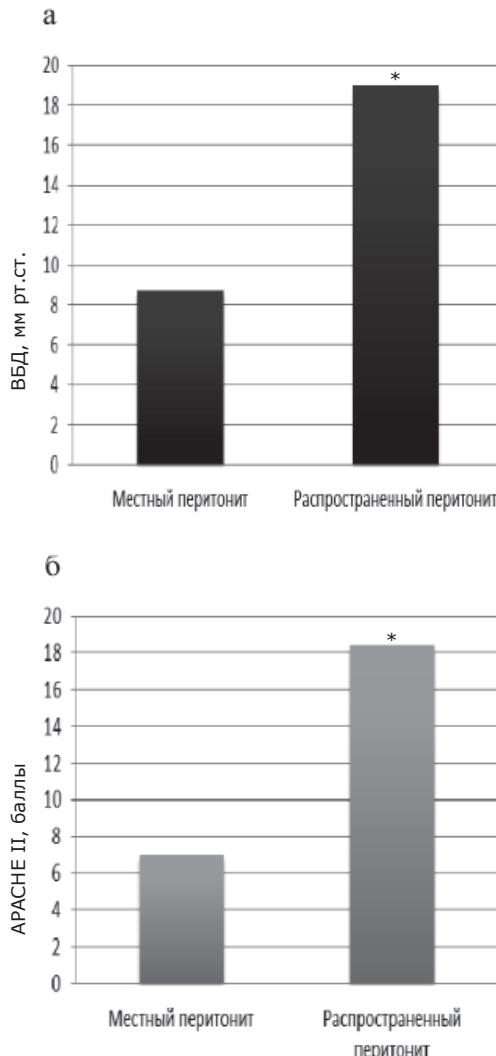


Рис. 2. Величина ВБД (а) и шкалы APACHE II (б) у пациентов с перитонитом. * — различия с соответствующими показателями группы больных с местным перитонитом достоверны ($p < 0,05$)

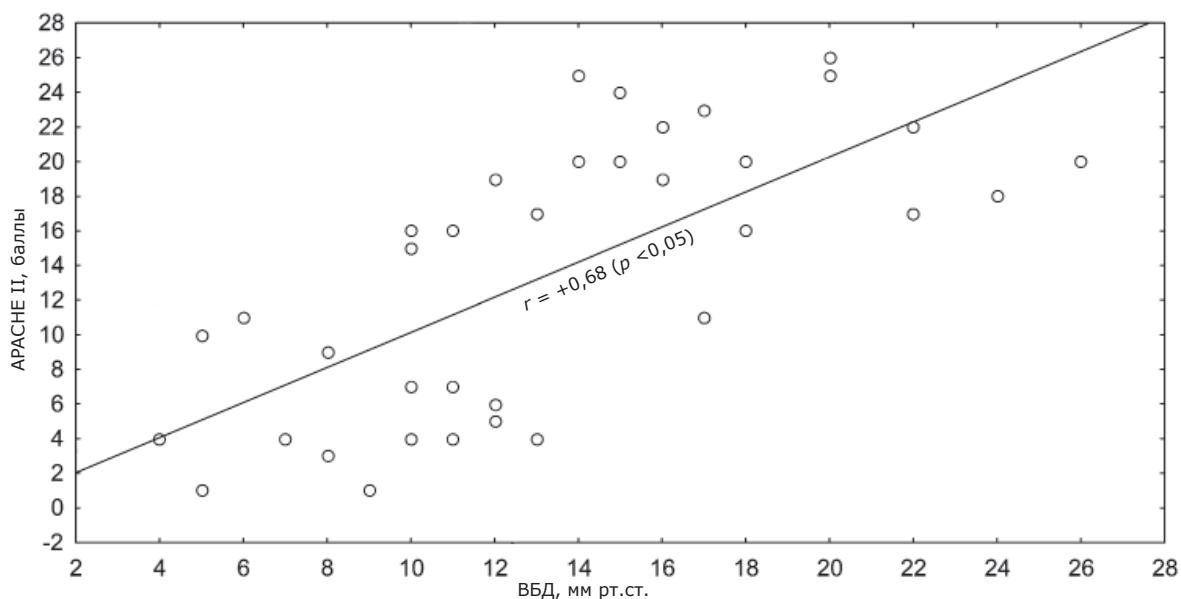


Рис. 3. Взаимосвязь уровня ВБД и тяжести состояния пациентов с перитонитом

средней силы между уровнем ВБД и тяжестью состояния пациентов с перитонитом (рис. 3). Однако при детальном изучении больные с местным перитонитом не имели корреляции ($r = 0,3$) с тяжестью состояния, тогда как пациенты с распространенным перитонитом имели высокую корреляцию ($r = 0,76$). Данная закономерность, бесспорно, свидетельствует о влиянии величины внутрибрюшного давления на тяжесть состояния пациента — чем выше ВБД, тем состояние пациента тяжелее.

Все пациенты с летальным исходом (6 больных – 16%) имели распространенный перитонит. Показатель ВБД у них был равен $26 \pm 2,9$ мм рт.ст. Из них 4 пациента имели критические степени повышения ВБД (III, IV) и 2 пациента – II степень. Значение по шкале APACHE II в среднем составило $20 \pm 2,9$ балла. Данную категорию пациентов на дооперационном уровне характеризовали как тяжелую, с неблагоприятным исходом.

В генезе развития ВБГ при перитоните важную роль играют несколько факторов: напряжение мышц передней брюшной стенки, парез кишечника, выпот брюшной полости. Чем сильнее выражены эти факторы, тем выше ВБД. Данная формула позволила нам определить ВБД как индикатор распространенности процесса в брюшной полости, т.е. чем выше ВБД или степень ВБГ, тем выше вероятность, что процесс захватывает больше областей брюшной полости.

Выводы

1. У пациентов с перитонитом измерение внутрибрюшного давления может рассматриваться как дополнительный метод оценки распространенности процесса в брюшной полости. Острое повышение внутрибрюшного давления выше I степени внутрибрюшной гипертензии свидетельствует о значительном распространении процесса в брюшной полости, что характерно для распространенного перитонита.

2. Между уровнем внутрибрюшного давления и тяжестью состояния пациентов с распространенным перитонитом, определяемой по шкале APACHE II, существует прямая сильная корреляционная связь, что

позволяет использовать параметр внутрибрюшного давления для прогноза заболевания.

3. Динамика изменения внутрибрюшного давления отражает изменение тяжести состояния больного.

Литература

1. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Под ред. В.С.Савельева. М.: Изд-во «Триада-Х», 2004. 640 с.
2. Шуркалин Б.К. Гнойный перитонит. М.: Два Мира Прин, 2000. 224 с.
3. Перитонит: Практ. руководство / Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанд, М.И.Филимонова. М.: Литтера, 2006. 208 с.
4. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии: Метод. рекоменд. / Под ред. В.С.Савельева. Новосиб.: Сибирский успех, 2008. 32 с.
5. Ivy M.E., Atweh N.A., Palmer J. et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients // J Trauma. 2000. №49. P.387–391.
6. Крюков А.А. Диагностическое значение внутрибрюшного давления у больных перитонитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 24 с.
7. Марченко И.П. Обоснование применения программируемых санационных релапаротомий в комплексном лечении разлитого перитонита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 28 с.
8. Цициашвили М.Ш., Губайдуллин Р.Р., Багдатьев В.Е., Якубов Т.Ж. О роли внутрибрюшного давления в современной медицине // Нов. мед. технол. Нов. мед. оборудование. 2010. №10. 5–19 с.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.

Информация об авторах:

Губайдуллин Ренат Рамилевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинической больницы Управления делами Президента Российской Федерации
Адрес: 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, 45
Телефон: (499) 167-5077

Багдатьев Виктор Ефимович, доктор медицинских наук, профессор, врач отделения анестезиологии и реанимации Городской клинической больницы № 57
Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32, корп. 3
Телефон: (495) 465-9930

Якубов Тагир Жафярович, соискатель кафедры хирургических болезней № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32, корп. 3
Телефон: (495) 521-5829

Оценка эффективности метаболической терапии острого перитонита

А.П.Власов¹, В.А.Шибитов², В.В.Васильев¹, С.Г.Анаскин¹, П.А.Власов¹, И.В.Потянова¹

¹Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева, кафедра факультетской хирургии Медицинского института, Саранск
(зав. кафедрой — проф. А.П.Власов);

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, кафедра хирургии медико-профилактического факультета
(зав. кафедрой — проф. Е.М.Липницкий)

Проведено исследование лабораторно-клинических эффектов нового антигипоксанта при остром перитоните с акцентом на изучение модификаций липидного метаболизма, активности перекисного окисления липидов и фосфолипазы A_2 , некоторых показателей эндогенной интоксикации и гипоксии. Проанализированы результаты лечения 65 больных с острым перитонитом аппендикулярного происхождения. Больным основной группы в раннем послеоперационном периоде в комплексную терапию включали антигипоксант. Применение препарата приводило к быстрой положительной клинико-лабораторной динамике и улучшало результаты лечения. Важнейший эффект антигипоксанта заключается в снижении выраженности эндогенной интоксикации за счет повышения детоксикационной способности организма и уменьшения мембранодеструктивных процессов благодаря снижению интенсивности перекисного окисления липидов и гипоксии.

Ключевые слова: перитонит, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, ремаксол, антигипоксант

Evaluation of the effectiveness of metabolic therapy of acute peritonitis

A.P.Vlasov¹, V.A.Shibitov², V.V.Vasilyev¹, S.G.Anaskin¹, P.A.Vlasov¹, I.V.Potyanova¹

¹Mordovia State University named after N.P.Ogarev, Department of Faculty Surgery of Medical Institute, Saransk
(Head of the Department — Prof. A.P.Vlasov);

²First Moscow State Medical University named after I.M.Sechenov, Department of Surgery of Preventive Health Faculty
(Head of the Department — Prof. E.M.Lipnitskiy)

The research of laboratory and clinical effects of a new antihypoxant at an acute peritonitis with an accent on studying modifications of lipid metabolism, lipid peroxidation activity and phospholipase A_2 , some indicators of endogenous intoxication and hypoxia was held. There were analyzed the results of the treatment of 65 patients with acute peritonitis of an appendiceal genesis. The antihypoxant was included in the complex therapy of the patients of the basic group in the early postoperative period. Preparation application led to fast positive clinical and laboratory dynamics and improved the results of the treatment. The major effect of the antihypoxant was in the reduction of the severity of endogenous intoxication by rising detoxication abilities of an organism and decreasing of membrane destructive processes due to reduction of lipid peroxidation and the hypoxia phenomena.

Key words: peritonitis, endogenous intoxication, lipid peroxidation, remaxol, antihypoxant

Перитонит считается одним из наиболее опасных заболеваний в ургентной абдоминальной хирургии. В настоящее время определены основные принципы лечения перитонита, однако эта проблема далека от полного разрешения. Подтверждением сказанному служит появление множества новых

вариантов оптимизации лечения перитонита с помощью лекарственных препаратов, эфферентных и физических методик. Представляется перспективным подход, при котором спектр векторной терапии направлен на основные патогенетические звенья заболевания. Ведущим фактором в пато- и танатогенезе перитонита является эндотоксикоз [1, 2], и разработка новых эффективных способов коррекции эндогенной интоксикации при остром перитоните до сих пор актуальна. При этом следует сосредоточиться на устранении процессов, приводящих к повышенной продукции токсических субстанций, в частности, мембранодеструктивных явлений, а не на повышении детоксикационной способности организма [3–5]. Од-

Для корреспонденции:

Власов Алексей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П.Огарева

Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68
Телефон: (8342) 328-756

E-mail: vap.61@yandex.ru

Статья поступила 01.06.2012, принята к печати 19.09.2012

ними из наиболее перспективных в этом отношении лекарственных средств являются препараты, обладающие антигипоксантным и антиоксидантным действием [6].

Цель исследования — оценить эффективность применения нового антигипоксанта в комплексном лечении острого перитонита на основе изучения его влияния на липидный метаболизм, активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность фосфолипазы A_2 (ФЛ A_2) и некоторые показатели эндогенной интоксикации и гипоксии.

Пациенты и методы

В исследование были включены 65 пациентов, разделенных на две группы. Подбор больных в группы осуществляли по возрасту, полу, клинической картине, общепринятым лабораторным показателям, сопутствующим заболеваниям, морфологической форме острого аппендицита, тяжести, распространенности, стадии воспаления брюшины.

Первую группу (группу сравнения) ($n = 35$) составили пациенты с острым перитонитом аппендиккулярного происхождения, которым проводили базисную комплексную терапию, во второй (основной) группе ($n = 30$) в комплексную терапию включали антигипоксант. В 1 л исследуемого нами антигипоксанта содержится: 5,28 г янтарной кислоты, 8,725 г N-метилглюкамина (меглюмин), 2 г рибоксида (инозина), 0,75 г метионина, 0,25 г никотинамида. Антигипоксант назначали в раннем послеоперационном периоде в течение 5 суток в виде ежедневных внутривенных капельных введений по 400 мл.

Для анализа лабораторных данных в качестве нормы были взяты показатели, полученные в результате обследования 30 добровольцев — здоровых доноров (20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 24 до 40 лет).

Для оценки эндотоксикоза в плазме крови определяли общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА), содержание молекул средней массы (МСМ). ОКА и ЭКА измеряли флуоресцентным методом с помощью специализированного анализатора АКЛ-01 «Зонд». Для этого использовали набор реактивов «Зонд-Альбумин» (Москва). Рассчитывали следующие показатели:

- резерв связывания альбумина (РСА), отражающий долю центров альбумина в сыворотке, связывание с которыми не блокировано метаболитами или токсинами. Вычисления проводили по формуле: РСА = ЭКА/ОКА;

- индекс токсичности плазмы (ИТ), отражающий степень заполнения тканевых центров различными токсическими веществами. Расчет выполняли по формуле: ИТ = ОКА/ЭКА - 1 [7].

Содержание МСМ определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 при длинах волн 254 (MCM_{254}) и 280 нм (MCM_{280}) [8].

Липиды из плазмы крови экстрагировали хлороформ-метаноловой смесью [9], их фракционирование

проводили методом тонкослойной хроматографии. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы «Merck» на стеклянной основе, нейтральные липиды — на силикагелевых пластинах для обращенно-фазной тонкослойной хроматографии. Молекулярный анализ проводили с помощью денситометра Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst / PS Software).

Были определены показатели интенсивности ПОЛ в плазме крови: диеновые и триеновые конъюгаты — спектрофотометрическим методом при длинах волн 232–233 и 275 нм, уровень малонового диальдегида — спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Sigma) [10]. Активность ФЛ A_2 в плазме крови оценивали потенциометрическим методом [11]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови определяли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана [12]. Уровень молочной кислоты в плазме крови оценивали по реакции с пара-оксидаценилом, а уровень пировиноградной кислоты — по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [11].

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в клинику у больных с острым перитонитом имели место выраженные расстройства гомеостаза. Так, у пациентов был выявлен синдром эндотоксикоза, который проявлялся в увеличении содержания токсичных веществ среднемолекулярной массы в плазме крови (показатель гидрофильного компонента эндогенной интоксикации) и снижении в ней общей и эффективной концентрации альбумина (показатель гидрофобного компонента эндогенной интоксикации). Содержание MCM_{254} и MCM_{280} было увеличено по сравнению с нормой на 79,1 и 66,3% ($p < 0,05$) соответственно. Показатели общей и эффективной концентрации альбумина были снижены, обусловливая достоверное снижение резерва связывания альбумина по сравнению с показателем нормы на 29,1% ($p < 0,05$) и повышение индекса токсичности плазмы более чем в 2,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

У наблюдавших больных при поступлении в клинику также были выявлены увеличение уровня молекулярных продуктов ПОЛ и повышение активности ФЛ A_2 в плазме крови, что свидетельствовало о нарушении нормального течения свободнорадикальных реакций ПОЛ и, безусловно, способствовало усилинию выраженности эндотоксикоза, поскольку продукты липопероксидации весьма токсичны [1]. Так, содержание диеновых и триеновых конъюгатов было увеличено по сравнению с нормой соответственно на 96,2 и 67,3% ($p < 0,01$). Концентрация малонового диальдегида превосходила нормальное значение на

Таблица 1. Показатели эндогенной интоксикации у больных с острым перитонитом на фоне применения антигипоксанта ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных	Норма	Перитонит	Послеоперационный период			
				1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки	5-е сутки
MCM ₂₅₄ , усл. ед.	1	0,25 ± 0,03	0,45 ± 0,02*	0,72 ± 0,03*	0,50 ± 0,02*	0,38 ± 0,01*	0,31 ± 0,02
	2			0,64 ± 0,03*	0,44 ± 0,05*	0,31 ± 0,02**	0,28 ± 0,02
MCM ₂₈₀ , усл. ед.	1	0,32 ± 0,02	0,53 ± 0,01*	0,82 ± 0,04*	0,51 ± 0,02*	0,50 ± 0,02*	0,44 ± 0,02*
	2			0,75 ± 0,03*	0,45 ± 0,02*	0,39 ± 0,04*	0,35 ± 0,01*
ОКА, г/л	1	54,70 ± 1,94	49,90 ± 2,60*	33,10 ± 2,16*	27,80 ± 2,53*	34,50 ± 2,05*	39,20 ± 2,99*
	2			38,10 ± 2,75*	33,30 ± 2,28*	43,20 ± 2,48**	48,00 ± 2,09*
ЭКА, г/л	1	48,50 ± 2,19	37,10 ± 2,70*	19,10 ± 2,06*	15,60 ± 1,92*	21,30 ± 2,03*	28,40 ± 1,66*
	2			22,40 ± 1,81*	28,40 ± 1,83**	33,90 ± 3,56**	38,90 ± 1,99**
PCA	1	0,93 ± 0,06	0,66 ± 0,03*	0,53 ± 0,06*	0,56 ± 0,05*	0,61 ± 0,03*	0,74 ± 0,02*
	2			0,61 ± 0,03*	0,79 ± 0,04**	0,80 ± 0,03*	0,82 ± 0,02*
ИТ	1	0,13 ± 0,05	0,32 ± 0,01*	0,66 ± 0,16*	0,79 ± 0,07*	0,61 ± 0,06*	0,41 ± 0,07*
	2			0,51 ± 0,07*	0,32 ± 0,06**	0,36 ± 0,05*	0,24 ± 0,02**

1 — группа сравнения; 2 — основная группа; MCM — молекулы средней массы, ОКА, ЭКА — общая и эффективная концентрация альбумина соответственно, PCA — резерв связывания альбумина, ИТ — индекс токсичности; * — $p < 0,05$ по отношению к норме; ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей группы сравнения и основной группы

83,2% ($p < 0,01$). Активность ФЛ A₂ в плазме крови была в 2,8 раза ($p < 0,01$) выше нормы, а активность СОД плазмы была снижена на 19,4% ($p < 0,05$).

Известно, что при интенсификации ПОЛ и повышении активности фосфолипаз возникают системные мембранодеструктивные процессы, которые вносят существенный вклад в патогенез заболевания, обуславливая прогрессирование эндогенной интоксикации [2, 3]. Подтверждением возникновения указанных патологических явлений были значимые изменения количественного и качественного состава липидов плазмы крови, в частности, существенные модификации основных мембранных липидов. Зарегистрирован резкий рост уровня свободных жирных кислот (в 1,59 раза) и лизоформ фосфолипидов (в 3,48 раза), которые, обладая детергентным действием, вызывают прогрессирование мембранодестабилизирующих явлений и усугубление эндотоксикционного процесса (табл. 1).

Следует подчеркнуть, что через сутки после операции аппендиэктомии, санации и дренирования брюшной полости явления эндогенной интоксикации существенно возрастили. Так, в группе сравнения уровень MCM₂₅₄ и MCM₂₈₀ был выше нормы на 189,1 и 156,3% ($p < 0,01$) соответственно. Резерв связывания альбумина на этом этапе послеоперационного наблюдения был ниже нормы на 43,4% ($p < 0,05$), а индекс токсичности плазмы превышал нормальное значение более чем в 5 раз ($p < 0,001$). Одновременно было зарегистрировано повышение интенсивности процессов ПОЛ в плазме крови. Содержание диеновых и триеновых конъюгатов было увеличено соответственно на 178,3 и 189,4% ($p < 0,01$), малонового диальдегида — на 207,4% ($p < 0,001$). Активность ФЛ A₂ возрастала более чем в 6 раз ($p < 0,001$), активность СОД снижалась на 21,3% ($p < 0,05$). Отмечены более выраженные из-

менения состава липидов плазмы крови. Уровень молочной и пировиноградной кислот в плазме крови был повышен на 37,6 и 43,2% ($p < 0,05$) соответственно.

Только на 2-е – 3-и сутки базисной терапии у больных группы сравнения выявлено снижение содержания токсических продуктов, что в целом свидетельствовало об уменьшении выраженности синдрома эндогенной интоксикации. В эти сроки уровень молекулярных продуктов ПОЛ в плазме крови уменьшался. Однако даже через 5 сут после операции содержание диеновых и триеновых конъюгатов в плазме крови было выше нормы на 58,3 и 49,2% ($p < 0,05$) соответственно, а малонового диальдегида — на 62,2% ($p < 0,05$), активность ФЛ A₂ была выше нормы в 2,8 раза ($p < 0,01$). В указанный послеоперационный период сохранялись существенные изменения состава липидов плазмы крови.

Таким образом, исследования в группе сравнения показали, что при остром перитоните в самые ранние сроки послеоперационного периода (первые двое суток) расстройства гомеостаза прогрессируют, что, безусловно, обусловлено хирургической агрессией. Использование базисной терапии в раннем послеоперационном периоде у больных с острым перитонитом позволяет уменьшить выраженность эндотоксикоза, снизить активность свободнорадикальных процессов липидной пероксидации и активность ФЛ A₂, восстановить липидный состав плазмы крови. Однако указанные эффекты отчетливо проявляются в основном на 3–5-е сутки после операции.

Как показали исследования во 2-й группе, включение антигипоксанта в комплексную терапию острого перитонита позволило в более ранние сроки уменьшить воспалительные процессы в брюшной полости в послеоперационном периоде. Подтверждением клинической эффективности антигипоксанта ста-

ли укорочение температурной реакции, уменьшение продукции экссудата брюшной полости, сравнительно быстрое восстановление функции кишечника. Так, на фоне применения препарата у больных с острым перитонитом количество экссудата по дренажам из брюшной полости через сутки после операции было $51,33 \pm 8,9$ мл, через двое суток — $23,21 \pm 3,65$ мл, через трое суток — $7,33 \pm 1,18$ мл. Продукция экссудата через двое суток после оперативного вмешательства была ниже, чем у группы сравнения, на 31,8% ($p < 0,05$), через трое суток — на 37,2%

($p < 0,05$). Более быстрая реабилитация больных в послеоперационном периоде позволила сократить их пребывание в стационаре до $12,45 \pm 0,73$ койко-дня, что на 2,32 койко-дня ($p < 0,05$) меньше, чем в группе сравнения. При использовании антигипоксанта отмечено уменьшение послеоперационных осложнений со стороны раны с 24,3% в группе сравнения до 16,3% ($p < 0,05$) в основной группе.

Клинический положительный эффект препарата коррелировал с изменениями исследованных биохимических показателей. Так, на фоне использования

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A₂ плазмы крови при использовании антигипоксанта в комплексном лечении острого перитонита (M ± m)

Показатель	Группа больных	Норма	Перитонит	Послеоперационный период			
				1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки	5-е сутки
ДК, усл. ед./мг липидов	1	$0,251 \pm 0,018$	$0,491 \pm 0,034^*$	$0,698 \pm 0,026^*$	$0,594 \pm 0,028^*$	$0,559 \pm 0,029^*$	$0,397 \pm 0,036^*$
	2			$0,497 \pm 0,024^*$	$0,457 \pm 0,035^{**}$	$0,373 \pm 0,025^{**}$	$0,300 \pm 0,019^*$
ТК, усл. ед./мг липидов	1	$0,195 \pm 0,014$	$0,326 \pm 0,033^*$	$0,564 \pm 0,034^*$	$0,387 \pm 0,019^*$	$0,382 \pm 0,026^*$	$0,290 \pm 0,017^*$
	2			$0,502 \pm 0,021^*$	$0,277 \pm 0,018^*$	$0,293 \pm 0,024^{**}$	$0,229 \pm 0,020^*$
МДА, нмоль/г белка	1	$2,32 \pm 0,12$	$4,25 \pm 0,20^*$	$7,13 \pm 0,28^*$	$4,53 \pm 0,20^*$	$3,74 \pm 0,16^*$	$3,76 \pm 0,10^*$
	2			$6,24 \pm 0,34^*$	$3,11 \pm 0,24^*$	$3,19 \pm 0,17^{**}$	$2,25 \pm 0,20^*$
Фосфолипаза A ₂ , мкмоль/с на 1 г белка	1	$0,083 \pm 0,011$	$0,224 \pm 0,019^*$	$0,504 \pm 0,026^*$	$0,461 \pm 0,025^*$	$0,449 \pm 0,029^*$	$0,225 \pm 0,019^*$
	2			$0,372 \pm 0,025^*$	$0,378 \pm 0,026^{**}$	$0,167 \pm 0,021^{**}$	$0,162 \pm 0,015^{**}$
СОД, усл. ед./мл плазмы	1	$4,92 \pm 0,14$	$3,96 \pm 0,15^*$	$3,87 \pm 0,11^*$	$4,05 \pm 0,16^*$	$4,21 \pm 0,14^*$	$4,35 \pm 0,14^*$
	2			$4,10 \pm 0,21^*$	$4,30 \pm 0,10^*$	$4,84 \pm 0,16^*$	$4,90 \pm 0,20^*$

1 — группа сравнения; 2 — основная группа; * — $p < 0,05$ по отношению к норме; ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей группы сравнения и основной группы

Таблица 3. Фракционный состав фосфолипидов плазмы крови у больных с острым перитонитом при использовании антигипоксанта (%), M ± m)

Показатель	Группа больных	Норма	Перитонит	Послеоперационный период			
				1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки	5-е сутки
Лизофосфолипиды	1	$5,95 \pm 0,25^*$	$8,18 \pm 0,46^*$	$8,08 \pm 0,20^*$	$7,98 \pm 0,34^*$	$7,31 \pm 0,46^*$	
	2	$1,71 \pm 0,24$	$6,12 \pm 0,32^*$	$6,24 \pm 0,53^{**}$	$5,07 \pm 0,31^{**}$	$4,14 \pm 0,28^{**}$	$3,22 \pm 0,29^{**}$
Сфингомиелин	1	$16,29 \pm 1,01^*$	$15,13 \pm 0,62^*$	$14,85 \pm 0,79^*$	$14,38 \pm 0,51^*$	$19,42 \pm 0,42$	
	2	$18,52 \pm 0,85$	$16,02 \pm 1,12^*$	$15,34 \pm 0,51^*$	$15,01 \pm 0,68^*$	$14,38 \pm 0,53^*$	$17,32 \pm 0,62^*$
Фосфатидилхолин	1	$35,03 \pm 1,32^*$	$26,77 \pm 1,05^*$	$28,38 \pm 0,84^*$	$28,19 \pm 0,96^*$	$32,17 \pm 1,34^*$	
	2	$38,12 \pm 1,07$	$35,66 \pm 1,23^*$	$29,11 \pm 1,13^{**}$	$32,09 \pm 1,22^{**}$	$31,88 \pm 1,31^{**}$	$36,52 \pm 1,29^*$
Фосфатидилсерин	1	$7,11 \pm 0,34$	$7,62 \pm 0,37^*$	$6,39 \pm 0,34$	$6,23 \pm 0,39$	$7,67 \pm 0,37^*$	
	2	$6,34 \pm 0,18$	$7,02 \pm 0,39$	$7,35 \pm 0,26^*$	$6,31 \pm 0,35$	$6,48 \pm 0,22$	$6,87 \pm 0,35$
Фосфатидилинозит	1	$3,78 \pm 0,25$	$2,49 \pm 0,14^*$	$2,35 \pm 0,22^*$	$2,22 \pm 0,17^*$	$5,03 \pm 0,23$	
	2	$4,17 \pm 0,19$	$3,63 \pm 0,21$	$2,82 \pm 0,21^*$	$3,42 \pm 0,19^{**}$	$4,32 \pm 0,21^*$	$4,87 \pm 0,32$
Фосфатидилэтаноламин	1	$32,96 \pm 1,55$	$40,34 \pm 1,47^*$	$41,65 \pm 0,91^*$	$42,64 \pm 0,93^*$	$40,12 \pm 1,27$	
	2	$34,61 \pm 1,19$	$33,21 \pm 1,49$	$40,47 \pm 1,32^*$	$39,98 \pm 0,94^*$	$39,13 \pm 0,85^{**}$	$34,86 \pm 1,07^*$

1 — группа сравнения; 2 — основная группа; * — $p < 0,05$ по отношению к норме; ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей группы сравнения и основной группы

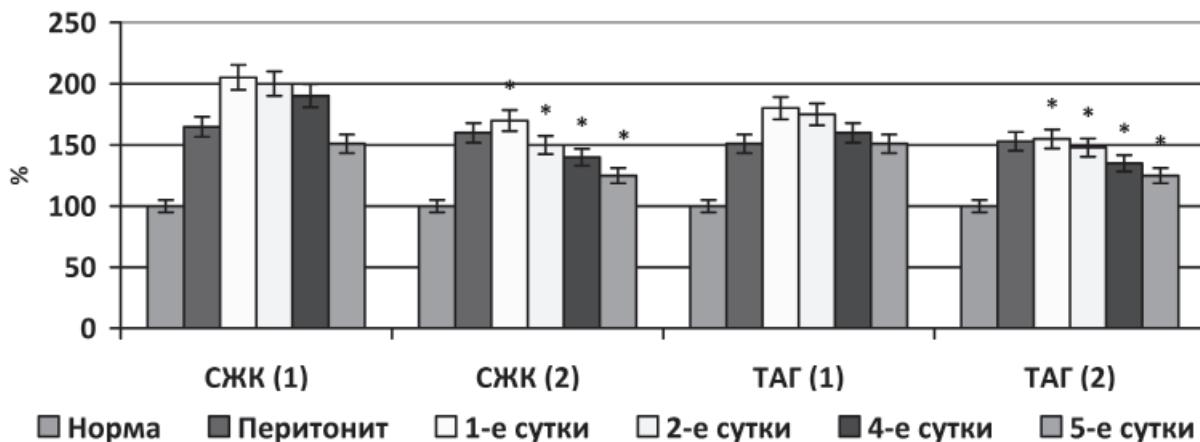


Рисунок. Изменение содержания свободных жирных кислот (СЖК) и триацилглицеролов (ТАГ) в плазме крови у больных с острым перитонитом на фоне применения антигипоксанта. Нормальный уровень показателей принят за 100%; * — $p < 0,05$ при сравнении показателей группы сравнения (1) и основной группы (2)

антигипоксанта у больных с острым перитонитом синдром эндогенной интоксикации был выражен в меньшей степени. Уже после однократного применения препарата отмечено достоверное снижение содержания MCM_{254} и MCM_{280} на 11,3 и 8,9% соответственно по сравнению с группой сравнения. Через двое суток после операции уровень МСМ снизился еще больше — на 13,4 и 15,2% соответственно. В дальнейшем эти различия увеличивались. Резерв связывания альбумина при использовании данной терапии повышался. По сравнению с группой сравнения этот показатель был выше на 15,9–31,2% ($p < 0,05$). Индекс токсичности плазмы крови на фоне использования антигипоксанта по сравнению с результатами группы сравнения был ниже на 23,1–39,8% ($p < 0,05$).

Установлено, что включение антигипоксанта в комплексную терапию острого перитонита позволило корректировать возникающие нарушения липидного метаболизма в более ранние сроки. Антиоксидантное действие препарата было отмечено уже после его однократного применения. Уровни диеновых и триеновых конъюгатов в плазме крови на этапах динамического наблюдения были достоверно ниже соответствующих показателей в группе сравнения на 13,2–33,2% и 10,9–28,4% ($p < 0,05$) соответственно, содержание вторичных продуктов ПОЛ — на 12,5–31,3% ($p < 0,05$). Отмечено снижение активности ФЛ А₂, которая была достоверно меньше таковой в группе сравнения на 26,1–62,7% ($p < 0,05$).

В основной группе выявлен положительный эффект препарата и в отношении липидного состава плазмы крови. Так, по сравнению с группой сравнения удельный вес лизофосфолипидов в плазме крови больных, получавших антигипоксант, был ниже на 23,8–55,9% ($p < 0,05$), свободных жирных кислот — на 17,3–28,2% ($p < 0,05$), триацилглицеролов — на 10,9–24,3% ($p < 0,05$) (рисунок). Уровень фосфатидилхолина был выше такового в группе сравнения на 8,8–13,5% ($p < 0,05$) (табл. 2). На фоне применения

антигипоксанта отмечено существенное уменьшение в плазме крови содержания молочной и пировиноградной кислот — на 12,3–26,3% и 14,3–31,2% соответственно.

Полученные результаты клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о том, что включение исследуемого антигипоксанта в комплексную терапию больных с острым перитонитом аппендикулярного происхождения позволяет оптимизировать лечебный процесс. Подтверждением этому служат не только улучшенные характеристики течения раннего послеоперационного периода, но и сравнительно быстрое восстановление гомеостатических констант. Важнейший эффект препарата — способность уменьшать выраженность синдрома эндогенной интоксикации. Базисом для проявления такой активности антигипоксанта являются повышение детоксикационной способности организма (что подтверждается литературными данными [13]) и уменьшение выраженности мембранодеструктивных явлений за счет снижения интенсивности процесса ПОЛ и фосфолипазной активности.

Литература

1. Васильков В.Г., Шикунова Л.Г., Келина Н.Ю. и др. Роль нарушения антиоксидантного статуса организма в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных в токсической и терминальной стадиях острого перитонита // Анестезиол. и реаниматол. 2001. №6. С.31–34.
2. Юдакова О.В., Григорьев Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе // Общ. реаниматол. 2006. Т.2. №5–6. С.142–146.
3. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. М.: Наука, 2009. 224 с.
4. Рябов Г.Л., Азизов Ю.М., Панкина И.Н. Оксислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях // Вестн. интенс. тер. 2002. №4. С.4–7.
5. Келина Н.Ю., Шикунова Л.Г., Васильков В.Г., Безручко Н.В. Взаимосвязь параметров антиоксидантного и оксидантного статуса крови в развитии эндотоксикоза при разлитом перитоните токсической стадии // Вестн.

- интенс. тер. 2003. №5. С.90–92.
6. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. и др. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. М.: Наука, 2008. 374 с.
7. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумины сыворотки крови в клинической медицине. М., 1994. 126 с.
8. Пикиза О.И., Шакирова Л.З. Диагностика хронической внутриутробной интоксикации плода при гестозах по уровню молекул средней массы // Казанск. мед. журн. 1994. №6. С.445–449.
9. Хиггинс Дж. А. Разделение и анализ липидных компонентов мембран // Биологические мембранны. Методы / Под ред. Дж. Б. Финдлея, У.Г.Эванза. М.: Мир, 1990. С.150–195.
10. Егоров Д.Ю., Козлов А.В. Природа продуктов ПОЛ, определяемая в сыворотке крови по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой / М. 1988. С.3–13. Деп. в ВИНИТИ. 30.08.88. № 6766-В88.
11. Трофимов В.А. Роль нарушений липидного обмена в патогенезе острого перитонита в эксперименте: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1999. 32 с.
12. Гуревич В.С., Конторщикова К.Н., Шатилина Л.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы // Лаб. дело. 1990. №4. С.44–47.
13. Шилов В.В., Васильев С.А., Шикалова И.А. и др. Особенности фармакологической коррекции токсической гепатопатии при тяжелых формах острых отравлений алкоголем на фоне длительного злоупотребления (запое) // Рус. мед. журн. 2010. Т.18. №18. С.3–6.

Информация об авторах:

Шибитов Вячеслав Александрович,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии

медицинско-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-0553

Васильев Владимир Владимирович, аспирант кафедры факультетской хирургии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68
Телефон: (8342) 472-913

Анаскин Сергей Геннадьевич, кандидат медицинских наук, соискатель кафедры факультетской хирургии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П.Огарева
Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68
Телефон: (8342) 472-913

Власов Павел Алексеевич, ассистент кафедры факультетской хирургии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П.Огарева
Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68
Телефон: (8342) 472-913

Потянова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры факультетской хирургии Медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П.Огарева
Адрес: 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68
Телефон: (8342) 472-913

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

Учебники и монографии

Лопухин Ю.В., Владимиров В.Г., Журавлев А.Г. Экспериментальная хирургия. М.: Династия, 2011.

Руководство «Экспериментальная хирургия» является вторым изданием пособия подобного типа, единственным на настоящий момент в отечественной литературе. В книге описаны три группы оперативных вмешательств на животных, наиболее распространенных в хирургических клиниках (резекции и экстирпации, искусственные fistулы и различные виды пластики), а также некоторые другие, применяемые в физиологии для изучения функции различных органов (введение сосудистых катетеров для гуморальной стимуляции или электродов для нервной). Рассмотрены некоторые хирургические способы моделирования различных патологических процессов. Первые две главы содержат сведения общего характера (характеристика распространенных в практике лабораторных животных, их содержание, способы анестезии). Последующие главы посвящены частным вопросам экспериментальной патологии и хирургии по системам органов. Последняя глава посвящена актуальным в настоящее время вопросам пересадки органов и тканей и описанию наиболее простых способов оперативных вмешательств, необходимых для последующего решения конкретных медицинских задач. Издание рассчитано на широкий круг исследователей, работающих в области экспериментальной хирургии. Оно может служить учебным пособием для студентов медицинских и биологических вузов.

Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б. Хирургическое лечение гастроэзофагеального рефлюкса у детей. ГЭОТАР-Медиа, 2010. 220 с.

В руководстве освещены основные вопросы анатомии и физиологии пищеводно-желудочного перехода, клинических проявлений, диагностики и принципов лечения осложненных форм гастроэзофагеального рефлюкса у детей. Помимо общепринятых методов диагностики для изучения гастроэзофагеального рефлюкса применены такие методы исследования, как радиоизотопная сцинтиграфия, суточный pH-мониторинг и манометрия пищевода. Результаты, полученные при использовании этих методов, помогли определить основные патофизиологические механизмы развития гастроэзофагеального рефлюкса. Даные проведенных исследований позволили разработать дифференциированную тактику лечения гастроэзофагеального рефлюкса у детей. Кроме того, представлены методы антирефлюксной защиты и пластики пищевода, дилатации пептического стеноза пищевода, методы деструкции метаплазии пищевода, а также минимально инвазивный способ хирургической коррекции гастроэзофагеального рефлюкса — лапароскопическая фундопликация. Руководство предназначено для детских хирургов, педиатров и студентов медицинских вузов.

Костно-хрящевые поражения таранной кости

А.В.Скороглядов¹, М.В.Науменко², А.В.Зинченко², Г.В.Коробушкин¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.В.Скороглядов);

²Городская клиническая больница № 64, Москва
(главный врач — д.м.н. А.А.Крапивин)

В статье приведен обзор литературы и накопленный на кафедре травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ им. Н.И.Пирогова опыт диагностики и лечения остеохондральных переломов таранной кости как одной из основных причин хронической боли в голеностопном суставе у лиц работоспособного возраста.

Ключевые слова: хроническая боль в голеностопном суставе, остеохондральные переломы таранной кости, магнитно-резонансная томография голеностопного сустава, артроскопия голеностопного сустава, чрезлодыжечное сверление, рассекающий остеохондрит, лечение остеохондральных переломов

Osteochondral lesions of the talus

A.V.Skoroglyadov¹, M.V.Naumenko², A.V.Zinchenko², G.V.Korobushkin¹

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Traumatology, Orthopedics and Battle-Field Surgery, Moscow (Head of the Department — Prof. A.V.Skoroglyadov);

²Municipal Clinical Hospital № 64, Moscow
(Chief Doctor — DMSci A.A.Krapivin)

The paper presents a review of literature and the stored experience of the Department of traumatology, orthopedics and battle-field surgery of RNRMU named after N.I.Pirogov in diagnostics and treatment of osteochondral fractures of the talus as one of the main reasons for chronic pain in an ankle joint in people of efficient age.

Key words: chronic ankle pain, osteochondral fractures of the talus, magnetic resonance imaging ankle arthroscopy, transmalleolar drilling, osteochondritis dissecans, treatment of osteochondral fractures

Постоянные хронические боли в голеностопном суставе как раньше, так и в наше время являются достаточно серьезной проблемой. Они нередко приводят к значительному снижению физической активности, а в некоторых случаях становятся причиной инвалидности. Важно и то, что, как правило, от болей в голеностопном суставе страдают пациенты работоспособного возраста, физически активные и высокоподвижные люди. У большинства из них боли обусловлены остеохондральными дефектами суставных поверхностей голеностопного сустава. Благодаря новым диагностическим методам исследования подобные дефекты стали визуализироваться, но врачи нередко их пропускают, не придавая столь маленькому фрагменту в суставе должного внимания. В данной статье приведен обзор литературы по этой проблеме, а также тот опыт, что был накоплен сотрудниками кафедры.

Рассекающий остеохондрит в области голеностопного сустава первыми описали F.Konig [1] и M.Kappis [2]. Механизм появления данной патологии авторы объясняли ишемическими поражениями костной ткани, расположенной непосредственно над зоной дефекта, и, как следствие, трофические нарушения костной ткани должны были приводить к дегенеративным изменениям хряща [1, 2].

Данное объяснение причин развития рассекающего остеохондрита голеностопного сустава было единственным вплоть до 1959 г., когда A.L.Berndt и M.Harty [3] в своем исследовании остеохондральных повреждений таранной кости на примере 15 групп больных доказали травматический генез данной патологии и разработали классификацию.

Остеохондральные повреждения таранной кости составляют 4% всех костно-хрящевых повреждений [4, 5]. По локализации они следуют за поражением коленного и локтевого суставов [4]. Механизм возникновения данных повреждений во многом объясняется анатомией голеностопного сустава. Таранная кость на 60% покрыта хрящом и не имеет мест прикрепления мышц и сухожилий. Купол — важнейшая с точки зрения биомеханики голеностопного сустава часть таранной кости. Он имеет трапециевидную

Для корреспонденции:

Науменко Максим Владимирович, врач 13-го травматологического отделения Городской клинической больницы № 64

Адрес: 117292, Москва, ул. Вавилова, 61

Телефон: (499) 135-9154

E-mail: naumenko_max@mail.ru

Статья поступила 09.04.2012, принята к печати 19.09.2012

форму, его передняя поверхность на 2,5 мм больше задней [6]. Сверху купол таранной кости охвачен суставной поверхностью большеберцовой кости, средние и боковые суставные поверхности сочленяются с внутренней и наружной лодыжками.

При поражениях в области купола таранной кости местами образования остеохондральных дефектов, как правило, являются передненаружные и задневнутренние отделы. Абсолютное большинство авторов приводят данные, в которых травматический генез остеохондральных переломов доказан у передненаружных остеохондральных дефектов, и в меньшей степени травма голеностопного сустава предшествовала образованию задневнутренних повреждений [6].

Ряд авторов (J.S.Parisien [7], C.L.Baker и соавт. [8], K.A.Pettine и B.F.Morrey [9], K. van Biecken и соавт. [10], I.F.Anderson и соавт. [11]) отмечают связь остеохондрального повреждения таранной кости с предшествующей травмой голеностопного сустава более чем у 85% пациентов. S.T.Canale и R.H.Belding [12] в своем сообщении указывают на 100%-ную зависимость поражения латерального купола таранной кости от травмы, и только 64% повреждений внутренней стороны купола таранной кости было связано с травмой. A.H.Alexander и D.M.Lichtman [4] подтвердили правильность приведенных данных на 25 пациентах. Исследуемые с повреждениями в области внутреннего купола таранной кости отрицали травму голеностопного сустава в анамнезе в 18% случаев, при этом 100% пациентов с повреждениями передненаружного отдела сообщали о полученной ранее травме голеностопного сустава. A.B.Flick и N.Gould [13] проанализировали более 500 пациентов с остеохондральными повреждениями таранной кости и установили, что 98% наружно-боковых и 70% внутренне-боковых поражений были связаны с травмой.

Наружно-боковые повреждения купола таранной кости вызваны инверсией стопы и чрезмерным ее разгибанием, при котором переднелатеральный купол соударяется с наружной лодыжкой. Дефекты хряща, как правило, более мелкие по сравнению с повреждением на внутренне-боковой поверхности и имеют вид вафли, возможно, из-за тангенциального вектора силы, приводящего к деформации [6]. Посттравматические внутренне-боковые поражения созданы комбинацией инверсии, подошвенного сгибания и ротации стопы. При этом задневнутренний купол таранной кости соударяется с поверхностью большеберцовой кости и внутренней лодыжки, которые имеют большую площадь контакта и жесткость. Это создает относительно большую перпендикулярно направленную силу, в результате чего поражения обычно выглядят в форме чаши или воронки и имеют большую глубину.

Биомеханика голеностопного сустава позволяет понять структуру костно-хрящевых повреждений. J.Bruns и соавт. [6] оценивали контактное давление на таранную кость с различными степенями рассече-

ния боковых связок и расположением голеностопного сустава лодыжек. Результаты показали, что внутренний край таранной кости был подвергнут более высокому давлению даже без рассечения связочного аппарата голеностопного сустава. В своем исследовании K.Athanasiou и соавт. [14] в 1995 г. постарались ответить на возникающий вопрос, почему при соудорении суставных поверхностей таранной и большеберцовой костей неизменно происходит повреждение хряща таранной кости. Согласно представленным ими результатам, плотность хряща большеберцовой кости на 18–37% больше, чем плотность хряща таранной кости на анатомически соответствующих поверхностях. S.Treppu и соавт. [15], D.Shepherd и B.Seedhom [16] на основе приведенных данных старались объяснить механизм возникновения костно-хрящевых повреждений таранной кости без острой травмы голеностопного сустава. Они предположили, что есть зависимость отношения между средней толщиной хряща и средним показателем сжатия.

Остеохондральные повреждения таранной кости являются нередкой причиной развития артроза голеностопного сустава [5, 9, 11, 17]. Консервативное лечение остеохондральных переломов не позволяет достигнуть рентгенологического сращения перелома, однако развитие артроза происходит не всегда. Наиболее вероятен такой исход при типе перелома, когда поврежденный фрагмент не отделялся от места прикрепления. При смещении фрагмент должен быть немедленно уложен в свое ложе и фиксирован [18]. Оперативное лечение также показано при рецидивирующих болях при переломах 1-го типа, неудачно лечившихся иммобилизацией до 2 мес [19]. Bauer и соавт. [20] в своем исследовании показали, что не всегда остеохондральные переломы приводят к выраженным клиническим и рентгенологическим признакам развития артроза голеностопного сустава. Авторы также обратили внимание, что процент удовлетворительных результатов лечения был выше у детей, что связано с наиболее высокой способностью к реабилитации.

Основные жалобы пациентов с остеохондральными дефектами таранной кости — это постоянные боли в голеностопном суставе разной интенсивности, в основном ноющего характера. В анамнезе практически всегда отмечают эпизод травмы, хроническую травматизацию, ранее установленный диагноз — растяжение связочного аппарата стопы, голеностопного сустава. Боли, отек мягких тканей в основном проявляются на стороне поражения. Несмотря на наличие свободно лежащих хондромных тел в полости голеностопного сустава, а также хруста, постоянно сопровождающего движения, блокады голеностопного сустава, как правило, не наступает. Боль при пальпации при подошвенном сгибании характерна для повреждений в передненаружных отделах.

Все пациенты с острой травмой голеностопного сустава, сопровождаемой болевым синдромом, должны быть обследованы рентгенологически. C.C.Stroud и

R.M.Marks [18], J.W.Stone [21] рекомендуют делать сравнительные рентгенограммы, так как в 10–25% случаев возможно обнаружение повреждения на контралатеральной стороне. Пациентам с рентгенологически очевидным костно-хрящевым повреждением или тем, у кого спустя 6 нед иммобилизации сохраняется болевой синдром, показано выполнение МРТ исследования голеностопных суставов. МРТ исследования могут идентифицировать скрытые повреждения подхрящевой области и хряща и отследить динамику лечения [19].

В 1959 г. A.L.Berndt и M.Harty предложили классификацию остеохондральных переломов [3], основанную как на рентгенологической, так и на хирургической картине. Она и сегодня остается ведущей рентгенологической классификацией. R.Loomer и соавт. [22] дополнили классификацию остеохондральных переломов описанием подхрящевых кист (рис. 1).

M.Pritsch и соавт. [23] развили одну из первых артроскопических систем оценки. Она включает три типа поражения: I — хрящевой фрагмент интактен, твердый блестящий хрящ; II — фрагмент интактен, но размягчен; III — потертый хрящ.

Несмотря на изобилие литературы, описывающей системы для классификации и определение стадийности, достоверного прогностического значения для исходов данной патологии нет. K.A.Pettine и B.F.Morrey [9] за 7,5 лет проанализировали артроскопическую картину 71 голеностопного сустава, используя классификацию A.L.Berndt и M.Harty. Они выявили, что у больных с поражениями I и II стадий прогностические результаты достоверны у 82%, а с поражениями III и IV стадий — только у 48% пациентов. Кроме

того, если хирургическое лечение производили спустя год после травмы, результаты лечения больных с повреждениями III и IV стадий были неудовлетворительными.

Консервативная тактика лечения остеохондральных переломов применима к I–III стадиям, когда фрагмент не смещен. Необходимо проводить жесткую иммобилизацию голеностопного сустава на срок 6 нед с последующим курсом лечебной физкультуры.

Объем хирургического пособия зависит от особенностей пациентов, важен сбор анамнеза с указанием физической активности, возраста, наличия сопутствующей соматической патологии.

Существуют три метода хирургической обработки: свободное удаление тела с или без стимуляции фибрознохрящевого роста (кюретаж, туннелизация); фиксация костно-хрящевого фрагмента к куполу таранной кости через ретроградное сверление, костную пластину или внутреннюю фиксацию; стимулирование развития гиалинового хряща через костно-хрящевые аутотрансплантаты (мозаичная пластика). Начало оперативного лечения данной патологии относят к временам A.L.Berndt и M.Harty. Они сообщили о слабых результатах лечения консервативным методом и хороших — при лечении оперативным способом (84% случаев). J.L.Tol и соавт. [24] подтвердили эти результаты. Ряд авторов отмечают в среднем 45%ное выздоровление пациентов, прошедших курс консервативной терапии [25].

Оперативное лечение может быть выполнено как открытым способом, так и артроскопически. Открытый хирургический доступ к переднелатеральному отделу блока таранной кости производят через передненаружный доступ к голеностопному суставу, особенностью которого является возможность повреждения поверхностной ветви перонеального нерва. При локализации повреждения в задневнутренних отделах рассматривают возможность открытых подходов. Часто используют доступ с остеотомией внутренней лодыжки. При этом сохраняется опасность повреждения сухожилий большеберцовых мышц, длинного сгибателя пальцев, задней большеберцовой артерии и большеберцового нерва. J.T.Deland и K.Young [26] описали результаты использования комбинированного доступа (передняя и задняя артrotомия) для визуализации задневнутренних отделов. Особенность доступа — визуализация 80% купола таранной кости и отсутствие в большинстве случаев остеотомии внутренней лодыжки.

Артроскопическое лечение повреждений купола таранной кости сокращает сроки лечения, снижает риск хирургических осложнений, уменьшает сроки реабилитации больных, позволяет достичь лучшего функционального и косметического результата. Для оперативного лечения необходимо оснащение — артроскопы диаметром 2,7 мм, позволяющие осуществить более полный осмотр, чем традиционные (диаметром 4 и 5 мм). Другой, не менее важный фактор, позволяющий достичь результата, — развитие эф-

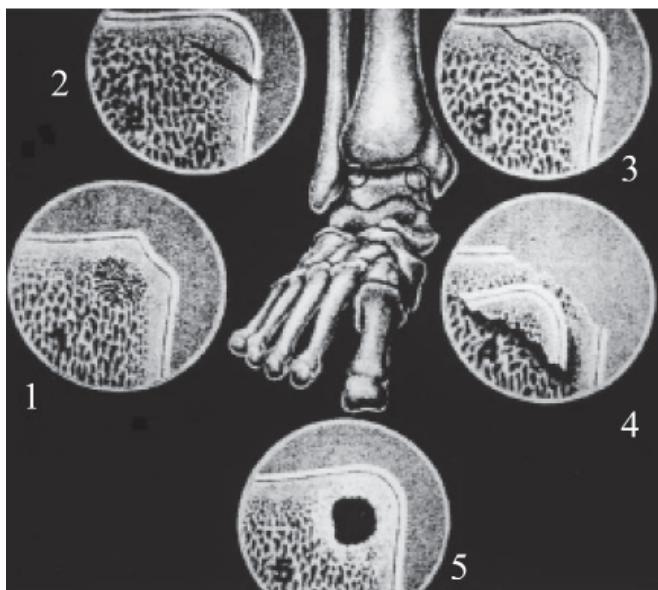


Рис. 1. Классификация остеохондральных переломов таранной кости (по R.Loomer): 1 — суставное повреждение, вдавление хряща; 2 — рана хряща с переломом подлежащей части; 3 — фрагмент отделен, но не перемещен; 4 — смещенный костно-хрящевой фрагмент; 5 — формирование подхрящевой кисты



Рис. 2. Применение тканевого дистрактора голеностопного сустава

фективных, атравматичных методов дистракции сустава (рис. 2).

В случаях обнаружения малых фрагментов, когда их рефиксация невозможна, производят удаление свободного тела и очищение костного ложа. Основу ложа обрабатывают до кровотечения из кости, края — до жизнеспособного хряща (дебридмент). Ряд авторов считают необходимым сопровождать дебридмент кюретажем и туннелизацией [28]. По данным, приведенным в исследованиях, хорошие результаты имели до 86% пациентов при хирургической стимуляции фиброзно-хрящевого роста, и лишь 38% больных — при оперативном лечении, не включавшем в себя кюретаж и туннелизацию [28]. Это доказывает, что артроскопический кюретаж и туннелизация показаны в случаях первичного оперативного лечения.

Объясняя успешное применение туннелизации при лечении остеохондральных неперемещенных фрагментов, необходимо обратить внимание на то, что отверстия, полученные в результате сверлений, обеспечивают каналы доступа сосудам, чем вызывают реваскуляризацию. Сверление отверстий можно осуществлять как открытым способом, так и артроскопически [29, 30], существуют чрезлодыжечные доступы и доступы через синусы предплюсны при задневнутренних поражениях. Последнее также известно как ретроградное или чрезтаранное сверление и имеет преимущество, поскольку не происходит разрушения суставной поверхности поврежденного фрагмента. Эта техника идеальна для большого подхрящевого кистозного поражения с интактным суставным хрящом. Ретроградное сверление приобретает популярность и недавно было объединено с костной пластикой, то есть канал от сверления способствует реваскуляризации, а костнопластический компонент — остеопарации. При достаточно большом размере костно-хрящевого дефекта необходима

рефиксация фрагмента. Т.Kumai и соавт. [31] использовали технику мозаичной костной аутопластики у 27 пациентов с большими поражениями хряща в области голеностопных суставов. Положительный результат был достигнут в 89% случаев после операции (средний период наблюдений — 7 лет).

Ряд авторов не одобряют аутогенную костно-хрящевую пластику, при которой аутотрансплантат берется из суставной поверхности бедра и по размерам соответствует дефекту купола таранной кости, из-за развития осложнений на участке-доноре и разности плотности хрящевой ткани. В настоящее время наиболее удачным методом костной пластики признают мозаичную хондропластику с забором транспланата с ненагружаемых поверхностей таранной кости [31–33].

Послеоперационная реабилитация больных направлена на полное восстановление движений в голеностопном суставе, иммобилизацию в послеоперационном периоде до 6 нед, физиотерапию и индивидуальный подход к занятиям лечебной физкультурой.

На базе Городской клинической больницы № 64 г. Москвы разработан алгоритм обследования больных с хроническими болями в голеностопном суставе, получены хорошие результаты оперативного лечения перемещенных костно-хрящевых фрагментов небольшого размера. При лечении таких пациентов выполняли артроскопический кюретаж и туннелизацию, а при больших размерах перемещенного фрагмента — открытую рефиксацию костно-хрящевого фрагмента винтами.

Литература

1. Konig F. Uber freie korper in den gelenken // Dtsch Z Chir. 1888. V.27. P.90–109.
2. Kappis M. Weitere beitrage zur traumatisch-mechanischen Entstehung der "spontanen" Knorpela biosungen // Dtsch Z Chir. 1922. V.171. P.13–29.
3. Berndt A.L., Harty M. Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of the talus // J Bone Joint Surg. 1959. V.41A. P.988–1020.
4. Alexander A.H., Lichtman D.M. Surgical treatment of transchondral talar-dome fractures (osteochondritis dissecans): long-term follow-up // J Bone Joint Surg. 1980. V.62A. P.646–652.
5. Tararow W.S., Bisignani G.A., Towers J.D. et al. Retrograde drilling of osteochondral lesions of the medial talar dome // Foot Ankle Int. 1999. V.20(8). P.474–480.
6. Bruns J., Rosenbach B., Kahrs J. Etiopathogenetic aspects of medial osteochondrosis dissecans tali // Sportverletz Sportschaden. 1992. V.6. P.43–49.
7. Parisien J.S. Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus // Am J Sports Med. 1986. V.14. P.211–217.
8. Baker C.L., Andrews J.R., Ryan J.B. Arthroscopic treatment of transchondral talar dome fractures // Arthroscopy. 1986. V.2. P.82–87.
9. Pettine K.A., Morrey B.F. Osteochondral fractures of the talus: a long-term follow-up // J Bone Joint Surg. 1987. V.69B. P.89–92.
10. Buecken K. van, Barrack R.L., Alexander A.H. et al. Arthroscopic treatment of transchondral talar dome fractures // Am J Sports Med. 1989. V.17. P.350–356.
11. Anderson I.F., Crichton K.J., Grattan-Smith T. et al. Osteochondral fractures of the dome of the talus // J Bone Joint Surg. 1989. V.71A. P.1143–1152.

12. Canale S.T., Belding R.H. Osteochondral lesions of the talus // J Bone Joint Surg. 1980. V.62A. P.97–102.
13. Flick A.B., Gould N. Osteochondritis dissecans of the talus (transchondral fractures of the talus): Review of the literature and new surgical approach for medial dome lesions // Foot Ankle. 1985. V.5. P.165–185.
14. Athanasiou K., Niederauer G., Shenck R. Biomechanical topography of human ankle cartilage // J Biomech Eng. 1995. V.23(5). P.697–704.
15. Treppo S., Koepf H., Quan E.C. et al. Comparison of biomechanical and biochemical properties of cartilage from the human knee and ankle pairs // J. Orthop. Res. 2000. V.18(5). P.739–748.
16. Shepherd D., Seedhom B. Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb // Ann. Rheum. Dis. 1999. V.58(1). P.27–34.
17. Assenmacher J.A., Kelikian A.S., Gottlob C. et al. Arthroscopically assisted autologous osteochondral transplantation for osteochondral lesions of the talar dome: an MRI and clinical follow-upstudy // Foot Ankle Int. 2001. V.22(7). P.544 –551.
18. Stroud C.C., Marks R.M. Imaging of osteochondral lesions of the talus // Foot Ankle Clin. 2000. V.5(1). P.119–133.
19. Loredo R., Sanders T.G. Imaging of osteochondral injuries // Clin Sports Med. 2001. V.20(2). P.249–278.
20. Bauer M., Jonsson K., Linden B. Osteochondritis dissecans of the ankle. A 20-year follow-up study. J Bone Joint Surg. 1967. V.69B. P.93–96.
21. Stone J.W. Osteochondral lesions of the talar dome // J Am Acad Orthop Surg. 1996. V.4. P.63–73.
22. Loomer R., Fischer C., Lloyd-Schmidt R. et al. Osteochondral lesions of the talus // Am J Sports Med. 1993. V.21. P.13–19.
23. Pritsch M., Horoshovski H., Farine I. Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus // J Bone Joint Surg. 1986. V.68A. P.862–865.
24. Tol J.L., Struijs P.A., Bossuyt P.M. et al. Treatment strategies in osteochondral defects of the talar dome: a systematic review // Foot Ankle Int. 2000. V.21(2). P.119–126.
25. Shearer C., Loomer R., Clement D. Nonoperatively managed stage 5 osteochondral talar lesions // Foot Ankle Int. 2002. V.23(7). P.651–654.
26. Deland J.T., Young K. Medial approaches to osteochondral lesions of the talus without medial malleolar osteotomy. San Diego: The American Orthopaedic Foot and Ankle Society, 2001.
27. Wukich D.K., Tuason D.A. Diagnosis and Treatment of Chronic Ankle Pain // J Bone Joint Surg Am., Aug 2010. V.92(10). P.2002–2016.
28. Schuman L., Struijs P.A., Dijk C.N. van. Arthroscopic treatment for osteochondral defects of the talus. Results at follow-up at 2 to 11 years // J Bone Joint Surg. 2002. V.84B(3). P.364–368.
29. Sitler D.F., Amendola A., Bailey C.S. et al. Posterior ankle arthroscopy: an anatomic study // J Bone Joint Surg. 2002. V.84A(5). P.763–769.
30. Thermann H., Becher C., Mueller S. et al. The microfracture technique for the treatments of osteochondral and degenerative chondral lesions of the talus. San Diego: The American Foot and Ankle Society, 2001.
31. Kumai T., Takakura Y., Kitada C. et al. Fixation of osteochondral lesions of the talus using cortical bone pegs // J Bone Joint Surg. 2002. V.84B. P.369–374.
32. Berndt A.L., Harty M. Transchondral Fractures (Osteochondritis Dissecans) of the Talus // J Bone Joint Surg Am. Jun 2004. V.86(6). P.1336–1336.
33. Stufkens S.A., Knupp M., Horisberger M. et al. Cartilage Lesions and the Development of Osteoarthritis After Internal Fixation of Ankle Fractures: A Prospective Study // J Bone Joint Surg Am. Feb 2010. V.92(2). P.279–286.

Информация об авторах:

Скороглядов Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117292, Москва, ул. Вавилова, 61
Телефон: (499) 135-9162

Зинченко Алексей Вячеславович, врач 13-го травматологического отделения Городской клинической больницы № 64
Адрес: 117292, Москва, ул. Вавилова, 61
Телефон: (499) 135-9154

Коробушкин Глеб Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117292, Москва, ул. Вавилова, 61.
Телефон: (499) 135-9162

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА



VIII Международная (XVII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых

Москва, 21 марта 2013 г.

Молодежное научное общество Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова приглашает студентов и молодых ученых (до 35 лет) принять участие в VIII Международной (XVII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых.

В рамках конференции будут работать следующие секции: акушерство и гинекология, анестезиология и реаниматология, внутренние болезни, детская хирургия, заболевания органов головы и шеи, медико-биологические проблемы, медицинская психология и психиатрия, молекулярная биология и медицинские нанобиотехнологии, общественное здоровье, экономика здравоохранения и гуманитарные науки, педиатрия, хирургические болезни. Рабочие языки конференции: русский, английский.

Тезисы научных работ будут опубликованы в специальном выпуске журнала «Вестник Российской государственного медицинского университета», который имеет аттестацию ВАК. Электронная версия журнала будет размещена на сайте конференции.

Адрес проведения конференции: Москва, ул. Островитянова, 1.

Сайт конференции: pirogovka.rsmu.ru

E-mail: sno@rsmu.ru

Сосудистые факторы роста в прогнозировании осложнений у беременных с хронической артериальной гипертонией

Е.В.Волкова¹, Е.Ю.Лысюк², Л.С.Джохадзе¹, О.В.Макаров¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета № 1, Москва (зав. кафедрой — проф. О.В.Макаров);

²Институт биологии гена РАН, лаборатория генной терапии, Москва (зав. лабораторией — к.б.н. Е.Ю.Лысюк)

Цель исследования — изучить изменение уровней сосудистых факторов роста у беременных с хронической артериальной гипертонией (ХАГ). Проведен клинический анализ течения беременности, родов, послеродового периода и постнатальных исходов у 69 беременных с ХАГ и у 49 беременных с физиологическим течением беременности. У всех беременных с использованием иммуноферментного анализа исследовали уровни проангиогенных (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов в сыворотке крови на 28–34-й неделях гестации плода. При беременности на фоне ХАГ наблюдали повышение концентрации антиангиогенных белков sFlt-1 (5573 ± 774 пг/мл, в контроле — 3299 ± 544 пг/мл, $p < 0,05$) и эндоглина ($7,1 \pm 0,8$ нг/мл, в контроле — $5,4 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,05$). Одновременно было отмечено снижение проангиогенного фактора PIGF ($155,8 \pm 30,4$ пг/мл, в контроле — $238,5 \pm 66,1$ пг/мл, $p < 0,05$).

Ключевые слова: PIGF, sFlt-1, sEng, хроническая артериальная гипертония у беременных

Vascular growth factors in the prediction of complications in pregnant women with chronic hypertension

Е.В.Волкова¹, Е.Ю.Лысюк², Л.С.Джохадзе¹, О.В.Макаров¹

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty № 1, Moscow

(Head of the Department — Prof. O.V.Makarov);

²Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of Gene Therapy, Moscow (Head of the Laboratory — PhD E.Yu.Lyssuk)

The aim of our study was to examine changes in levels of vascular growth factors in pregnant women with chronic hypertension (CH). There was carried out a clinical analysis of pregnancy, childbirth, postpartum and postnatal outcomes in 69 pregnant women with CH and 49 women with physiological course of pregnancy. The levels of proangiogenic (PIGF) and antiangiogenic (sFlt-1, sEng) factors in the serum of 28–34 weeks' gestation were investigated in all pregnant women with immune-enzyme analysis. At pregnancy with the CH there was observed an increase in the concentration of antiangiogenic proteins sFlt-1 to 5573 ± 774 pg/ml (3299 ± 544 pg/ml in control, $p < 0,05$) and endoglin to $7,1 \pm 0,8$ ng/ml (control $5,4 \pm 0,4$ ng/ml, $p < 0,05$). At the same time there was a decrease of proangiogenic PIGF ($155,8 \pm 30,4$ pg/ml vs $238,5 \pm 66,1$ pg/ml in controls, $p < 0,05$).

Key words: PIGF, sFlt-1, sEng, chronic hypertension in pregnancy

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, которым страдает от 15 до 20% человечества

Для корреспонденции:

Джохадзе Лела Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета № 1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 614-63-08
E-mail: Anton-b1@mail.ru

Статья поступила 27.03.2012, принятая к печати 19.09.2012

[1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008 г.), частота повышения артериального давления (АД) среди взрослого населения составляет 20–30%. Возрастает также частота развития артериальной гипертонии в молодом возрасте. Сердечно-сосудистые заболевания занимают основное место в структуре экстрагенитальной патологии у беременных, составляя около 80%. Они до сих пор являются одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности и имеют четкую тенден-

цию к увеличению [2, 3]. По данным ВОЗ, артериальная гипертония беременных представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире и признана одной из важнейших причин заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного, которая отрицательно влияет на отдаленный прогноз для женщины и дальнейшее развитие ребенка [4, 5].

Артериальная гипертония во время беременности опасна увеличением частоты внутриутробной гибели плода, отслойки плаценты, отслойки сетчатки, развитием преэклампсии/эклампсии с нарушением мозгового кровообращения и полиорганной недостаточностью, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и других осложнений. Угроза прерывания беременности существует у каждой четвертой женщины с АГ [6–8]. В отдаленном прогнозе для женщин, имевших АГ в период беременности, характерны повышенная частота развития ожирения, сахарного диабета, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Дети таких матерей подвержены развитию различных метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии [4, 9–11].

Ангиогенез имеет решающее значение для успешной плацентации и дальнейшего развития беременности. Следовательно, факторы, его регулирующие, принимают непосредственное участие в ее развитии. В последнее десятилетие активно изучают сосудистые факторы роста в контексте регуляции ангиогенеза и их роли в патологии беременности. К циркулирующим проангиогенным факторам роста, секрецируемым плацентой, относят фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарный фактор роста (PIGF), к антиангиогенным — растворимый рецептор FMS-подобная тирозинкиназа (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng). Известно, что при хронической артериальной гипертонии развивается ишемизация плаценты. Проведенные исследования позволяют предположить, что гипоксия приводит к нарушению синтеза мощного антиангиогенного фактора sFlt-1 [12]. Однако в литературе крайне мало данных, описывающих изменения сосудистых (про- и антиангиогенных) факторов роста у беременных с хронической артериальной гипертонией (ХАГ).

Вышеизложенное дает основание на проведение исследования, целью которого является изучение сосудистых факторов роста у беременных с хронической артериальной гипертонией.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследования был проведен ретроспективный клинический анализ течения беременности, родов, послеродового периода и постнатальных исходов у 118 беременных. В результате всех обследуемых беременных разделили на две группы — 1-ю группу (основную) составили 69 беременных с ХАГ I стадии (без поражения органов-миш-

ней) I степени тяжести; во 2-ю группу (контрольную) вошли 49 беременных без тяжелых экстрагенитальных заболеваний, с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением данной беременности.

Критериями включения в основную группу служили возраст пациенток (от 18 до 45 лет), срок беременности (28–34 нед), наличие артериальной гипертонии в период беременности.

Помимо общеклинического обследования, у всех беременных на 28–34-й неделях гестации плода определяли уровни проангиогенного (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1, sEng) факторов в плазме крови. Исследование проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «R&D Systems» (Великобритания) в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Все образцы сыворотки анализировали в дуплетах.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью пакетов программ «Statistica for Windows v. 7.0» и «Microsoft Excel 2010». Все данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение среднего. Сравнение средних осуществляли с помощью двустороннего *t*-критерия Стьюдента для независимых переменных, различия между группами считали достоверными при значении *p* <0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика обследованных беременных

При анализе массо-ростовых показателей выявлена достоверная разница массы тела в 1-й и 2-й исследуемых группах. Индекс массы тела пациенток с ХАГ составил в среднем $27,04 \pm 1,37 \text{ кг}/\text{м}^2$, в контрольной группе — $22,37 \pm 0,75 \text{ кг}/\text{м}^2$ (*p* <0,05). Нарушением жирового обмена до беременности страдали 33 (48%) пациентки 1-й группы и 4 (8%) — контрольной группы, разница достоверна (*p* <0,05). Общая прибавка веса за беременность в 1-й группе составила $15,78 \pm 2,28 \text{ кг}$, что достоверно выше, чем во 2-й группе — $12,72 \pm 1,08 \text{ кг}$ (*p* <0,05).

Возраст беременных в 1-й группе был от 18 до 46 лет и в среднем составил $30,29 \pm 1,52$ года, во 2-й — от 21 до 43 лет, в среднем — $29,55 \pm 1,3$ года.

Стабильное повышение АД до беременности отмечали все 69 (100%) пациенток основной группы. Антигипертензивные препараты до беременности принимали 2 (2,9%) пациентки 1-й группы.

Осмотр терапевта подтвердил наличие ХАГ у всех беременных основной группы. На всем протяжении беременности угрозу ее прерывания отмечали чаще у беременных с ХАГ по сравнению с контрольной группой — у 53 (77%) и 23 (47%) женщин соответственно (*p* <0,05). Отслойку плаценты наблюдали у 9 (13%) беременных 1-й группы. В контрольной группе

данной патологии не выявлено. У 9 (13%) пациенток 1-й группы имело место присоединение преэклампсии, у пациенток 2-й группы подобных случаев не было. В 1-й группе 39 (57%) беременных не получали во время данной беременности антигипертензивные препараты.

Уровень максимального АД в 1-й группе составил: АДс — $144,73 \pm 3,32$ мм рт.ст. и АДд — $90,3 \pm 2,21$ мм рт.ст., во 2-й группе: АДс — $107,92 \pm 4,34$ мм рт.ст. и АДд — $70,2 \pm 1,69$ мм рт.ст.

Срок беременности при родоразрешении был достоверно меньше ($p < 0,05$) в 1-й группе и составил в среднем $37,14 \pm 0,49$ нед, во 2-й группе — $39,55 \pm 0,18$ нед. В контрольной группе все роды прошли своевременно. В группе беременных с ХАГ было 23 (33,33%) случая преждевременных родов и 46 (66,67%) случаев — своевременных.

В 1-й группе 19 (27,53%) беременных имели показания к досрочному родоразрешению. Из них в 7 (36,84%) случаях — с ухудшением функционального состояния плода, в 9 (47,37%) — с нарастанием тяжести преэклампсии, в 3 (15,79%) случаях — с прогрессирующей отслойкой нормально расположенной плаценты.

В 1-й группе родились 69 детей (23 ребенка недоношенные), в контрольной группе — 49 детей (все доношенные). Масса и рост новорожденных 1-й группы достоверно ниже, чем во 2-й — $2854,35 \pm 180,06$ г и $48,17 \pm 0,9$ см в сравнении с $3500,8 \pm 82,18$ г и $51,57 \pm 0,51$ см соответственно ($p < 0,05$). Частота синдрома задержки развития плода (СЗРП) в 1-й группе составила 24,64% (17 детей). В контрольной группе новорожденных с СЗРП не было.

Уровень ангиогенных факторов в сыворотке крови беременных

В группе беременных с ХАГ на 28–34-й неделях уровень sFlt-1 в сыворотке крови был достоверно выше по сравнению с контрольной группой — $5573,16 \pm 773,64$ и $3299,38 \pm 544,19$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

На этом сроке гестации у беременных с ХАГ выявлено достоверно меньшее по сравнению с нормотензивными беременными содержание сывороточного PIGF — $155,83 \pm 30,37$ и $238,51 \pm 66,05$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$), а уровень сывороточного sEng был у них достоверно выше — $7,1 \pm 0,81$ и $5,44 \pm 0,41$ нг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, на сроке гестации 28–34 нед отмечено достоверное повышение уровня антиангиогенных факторов роста (sFlt-1 и sEng) и снижение уровня проангиогенного фактора (PIGF) у беременных с ХАГ по сравнению с нормотензивными. Эти данные свидетельствуют о наличии дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами роста у беременных с ХАГ на сроке 28–34 нед.

Для оценки дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами роста нами был рассчитан ко-

эффициент К, являющийся отношением sFlt-1/PIGF. sFlt-1 представляет собой растворимую изоформу Flt-1 (ФМС-подобной тирозинкиназы-1), являющейся трансмембранным рецептором PIGF. Хотя sFlt-1 лишен трансмембранных домена, он содержит лиганд-связывающий участок и способен связывать циркулирующий PIGF, предотвращая соединение плацентарного фактора роста с трансмембранным рецептором. Таким образом, sFlt-1 обладает антиангийогенным эффектом. Учитывая все вышеизложенное, можно сказать, что коэффициент К указывает на степень связывания PIGF и отражает уровень дисбаланса между про- и антиангийогенными факторами. Чем выше значение коэффициента К, тем более выражен дисбаланс между сосудистыми факторами роста.

Средний уровень коэффициента К на сроке гестации 28–34 нед у беременных с ХАГ был достоверно выше по сравнению с нормотензивными беременными и составлял $62,28 \pm 11,42$ и $21,19 \pm 7,02$ соответственно ($p < 0,05$).

В то же время было обнаружено, что значение коэффициента К у беременных с ХАГ было в диапазоне от 5,72 до 217,25, тогда как у нормотензивных беременных диапазон значений К составлял от 0,67 до 79,5. Соответственно, у части беременных с ХАГ значение коэффициента К приближалось к его значениям у нормотензивных беременных.

Учитывая полученные данные, мы проанализировали величину коэффициента К у пациенток с ХАГ I степени тяжести без поражения органов-мишеней, беременность, роды и послеродовый период которых протекали без осложнений (1-я группа, подгруппа А, 37 женщин) и с осложненным течением беременности, родов и послеродового периода (1-я группа, подгруппа Б, 32 женщины).

В подгруппе Б у 28 (88%) пациенток в гестационный период диагностирована угроза прерывания беременности, у 9 (28%) — присоединение преэклампсии, у 4 (12,5%) — прогрессивное повышение АД, повлекшее назначение или усиление антигипертензивной терапии, у 5 (16%) женщин — преждевременная отслойка плаценты. СЗРП I степени выявлен у 16 (50%) пациенток, II степени — у 7 (22%) и III степени — у 7 (22%) беременных.

Установлено, что у беременных с хронической артериальной гипертонией, беременность которых протекала с осложнениями, коэффициент К был достоверно выше, чем у беременных с ХАГ без осложненного течения беременности, родов и послеродового периода — $80,31 \pm 18,94$ и $48,05 \pm 12,36$ соответственно ($p < 0,05$). При анализе данных связи между значениями коэффициента К и проведением антигипертензивной терапии выявлено не было.

По результатам проведенного исследования нами получена приоритетная справка на изобретение № 201114949 (062810) от 18.10.2011 — способ выбора тактики ведения беременных с мягкой артериальной гипертензией.

Заключение

У беременных с хронической артериальной гипертонией выявлен дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами по сравнению с нормотензивными беременными. Коэффициент К, являющийся отношением sFlt-1/PIGF и показывающий степень дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами, может быть использован в прогнозировании осложнений у беременных с хронической артериальной гипертонией для проведения профилактического лечения и улучшения перинатальных исходов у данной категории больных.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение врожденных и перинатальных заболеваний у детей» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Ушкалова Е.А. Лечение артериальной гипертонии во время беременности // Фарматека. 2003. №11. С.27–32.
2. Кобалава Ж.Д. Современные проблемы артериальной гипертонии // Артериал. гипертон. и беременность. 2004. №3. С.24–48.
3. Колесниченко А.П., Грицан Г.В., Скоробогатов А.Ю. и др. Профилактика, интенсивная терапия и анестезиологическое обеспечение тяжелых форм позднего гестоза: Метод. рекоменд. Красноярск, 2003. 31 с.
4. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертонии у беременных. М.: ООО «Пагри», 2006. 140 с.
5. The Task Force on the Management of Cardiovascular Disease during Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // Eur. Heart J. 2003. V.24. P.761–781.
6. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С.19–22.
7. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных. Антогонисты кальция. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. 148 с.
8. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. V.183 (1). P.1–22.
9. Cifkova R. Hypertension in pregnancy // Vnitr Lek. 2006. V.52 (3). P.263–270.
10. Rodie Y.A., Freeman O.I., Sattar N., Greer A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? // Atherosclerosis. 2004. V.175 (2). P.189–202.
11. Wilson B.I., Watson M.S., Prescott O.I. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study II // BMJ. 2003. V.326. P.845–850.
12. Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen — a review // Placenta. 2000. V.21. S16–S24.

Информация об авторах:

Волкова Елена Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета № 1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 614-6308
E-mail: volkovaelena@rambler.ru

Лысюк Елена Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией генной терапии Институт биологии гена РАН
Телефон: (499) 135-9970
E-mail: elenlys@gmail.com

Макаров Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета № 1 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 613-8607

Оценка эффективности введения лекарственных средств методом инфразвукового фонофореза и через ирригационную систему в ретробульбарное пространство

А.А.Аминулла¹, В.В.Филатов¹, А.В.Каралкин²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра офтальмологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — чл.-кор. РАМН, проф. Е.И.Сидоренко);

²Городская клиническая больница № 1 им. Н.И.Пирогова, отделение радионуклидной диагностики № 44, Москва (зав. отделением — проф. А.В.Каралкин)

Целью работы было сравнение уровня накопления радиофармпрепарата (РФП) внутри глаза после переднего безынъекционного способа введения медикамента в конъюнктивальную полость с последующим озвучиванием глаза инфразвуком (инфразвуковой фонофорез) и после введения его через ирригационную систему в ретробульбарное пространство. Работа проведена на 10 кроликах породы шиншилла (по 5 животных в опытной группе и группе сравнения). В опытной группе РФП вводили методом инфразвукового фонофореза. В группе сравнения РФП вводили кроликам в ретробульбарное пространство через ирригационную систему. Проведенные исследования показали, что при введении лекарственных средств методом инфразвукового фонофореза уровень накопления РФП внутри глаза в 1,9 раза больше содержания РФП, введенного в ретробульбарное пространство через ирригационную систему.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, инфразвук, фонофорез, аппликация

Assessment of the effectiveness of drug administration by infrasound phonophoresis and through the irrigation system in the retrobulbar space

А.А.Аминулла¹, В.В.Филатов¹, А.В.Каралкин²

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Ophthalmology Department of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Corr. Member of RAMS, Prof. E.I.Sidorenko);

²Municipal Clinical Hospital №1 named after N.I.Pirogov, Department of Radionuclide Diagnostics № 44, Moscow (Head of the Department — Prof. A.V.Karalkina)

The aim of this study was to compare the level of accumulation of the radiopharmaceutical (RPH) within the eye after an anterior noninjection method of infusing the drug into the conjunctival cavity followed by an insonation of the eye with infrasound (infrasound phonophoresis) and after injecting it through irrigation system in the retrobulbar space. The work was done on 10 Chinchilla rabbits. The animals were divided into testing and comparison groups, 5 rabbits in each. In the testing group the radiopharmaceutical was infused by an infrasound phonophoresis method. In the comparison group the radiopharmaceutical was injected into retrobulbar space through irrigation system. The conducted research showed that with the infusion of medical preparations by the infrasound phonophoresis method the level of accumulation of the radiopharmaceutical inside the eye was 1.9 times higher than the content of the radiopharmaceutical introduced in the retrobulbar space through irrigation system.

Key words: radiopharmaceutical, infrasound, phonophoresis, application

Проблема эффективности лечения частичной атрофии зрительного нерва до настоящего времени остается чрезвычайно актуальной. По данным

Для корреспонденции:

Аминулла Абид Аминуллаевич, аспирант кафедры офтальмологии педиатрического факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрининский пер., 1/9
Телефон: (495) 236-2518

Статья поступила 12.12.2011, принята к печати 19.09.2012

Е.С.Либман (2004), в экономически развитых странах заболевания зрительного нерва стали одной из основных причин слепоты и слабовидения у детей и составляют от 14,4 до 23,0% всей офтальмопатологии [1].

В терапии частичной атрофии зрительного нерва основная трудность состоит в создании внутри глаза высокой лечебной концентрации лекарственных средств. Существующий гематоофтальмический ба-

рьеर — серьезное препятствие для проникновения и накопления медикаментозных средств внутри глаза при всех видах инъекционных введений. К тому же, по данным различных авторов [2–4], парентеральное введение сосудорасширяющих препаратов, широко применяемых для лечения частичной атрофии зрительного нерва, способствует системному расширению сосудов, приводит к синдрому «обкрадывания» и в конечном итоге может ухудшать кровоснабжение глазного яблока.

Пара- и ретробульбарные инъекции, создающие лекарственное депо, максимально приближенное к зрительному нерву, недостаточно эффективны. После однократной ретробульбарной инъекции только 19,7% препарата попадает в ткани глаза [5], а через 20–30 мин в глазу остаются только его следы. Кроме того, инъекции болезненны, вызывают негативную реакцию у пациентов, способствуют образованию рубцовой ткани в ретробульбарной клетчатке и могут привести к перфорации глазного яблока. Основной же объем вводимого медикамента всасывается в кровь и уходит в систему общего кровообращения.

Для повышения эффективности ретробульбарных инъекций и создания более высокой концентрации лекарственных средств у заднего отрезка глаза была предложена ирригационная терапия [6–8]. В результате этого к заднему полюсу глаза, в ретробульбарное или субтеноновое пространство, через установленную силиконовую трубочку несколько раз в день подводят лекарственные средства.

Однако, несмотря на более высокую эффективность по сравнению с однократным ретробульбарным введением лекарств, этот метод также не лишен серьезных недостатков. При постановке в субтеноновое пространство необходимо проведение наркоза в условиях операционной, а при введении в ретробульбарное пространство возникают болезненные ощущения, возможно развитие осложнений в виде ретробульбарной гематомы, тенонита, флегмоны орбиты и даже повреждения глазного яблока и зрительного нерва.

Среди физиотерапевтических методов лечения офтальмопатологии, и в частности частичной атрофии зрительного нерва, в последнее время широкое распространение получил ультразвуковой фенофорез [9–11].

Е.И.Сидоренко, В.В.Филатов [11–13] показали большую эффективность ультразвукового фенофореза при лечении патологии переднего отрезка глаза. В своих работах В.В.Филатов указывает на глубокое проникновение (до заднего отрезка глазного яблока) лекарственных средств под действием ультразвука при переднем безынъекционном методе введения лекарств.

В связи с этим, целью данной работы было сравнение интенсивности проникновения и уровня накопления радиофармпрепарата внутри глаза после переднего безынъекционного способа введения медикамента в конъюнктивальную полость с последующим

озвучиванием глаза инфразвуком (инфразвуковой фенофорез) и введения его через ирригационную систему в ретробульбарное пространство.

Материалы и методы

На проведение экспериментальной работы получено разрешение Этического комитета РНИМУ (протокол № 103 от 13.12.2010).

Работа проведена совместно с отделением радионуклидной диагностики № 44 ГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова на 10 кроликах породы шиншилла серая массой 2,5–3 кг. Животных разделили на две группы (опытную и группу сравнения) по 5 кроликов. Для каждой группы в одно и то же время непосредственно перед опытом готовили одинаковое количество раствора радиофармпрепарата (РФП) — 4% раствор таурина, меченного Te99m.

В опытной группе кроликов РФП вводили методом инфразвукового фенофореза (передний безынъекционный способ введения). Кролика помещали в специальный ящик, плотно фиксируя голову снаружи. При каждой процедуре, после местной анестезии 0,4% раствором инокaina, в нижний свод конъюнктивального мешка правого глаза закладывали ватную аппликацию, пропитанную одинаковым количеством (0,4 мл) РФП. Затем на правый глаз животного надевали специальную лечебную камеру в виде очков для плавания и озвучивали его инфразвуком с частотой 4 Гц и мощностью 173 дБ в режиме переменного давления в течение 10 мин. Процедуру проводили 3 раза в день с интервалом в 3 ч. Сразу после окончания каждого сеанса озвучивания аппликацию удаляли, конъюнктивальную полость промывали 0,5% раствором фурацилина. По завершении последней процедуры проводили радиометрию глаз кролика в гамма-камере Forte фирмы «Philips».

В группе сравнения РФП вводили в ретробульбарное пространство через ирригационную систему. Кролика помещали в специальный ящик, голову плотно фиксировали снаружи. После местного обезболивания (0,5% раствор новокaina) с помощью системы Venflon в ретробульбарное пространство правого глаза устанавливали ирригационную систему. Конец трубочки фиксировали на коже лейкопластырем. В систему 6 раз в день вводили по 0,2 мл РФП с интервалом между введениями в 1 ч. После каждого введения ирригационную систему промывали 0,1 мл физиологического раствора. По завершении последней процедуры и удалении ирригационной системы проводили радиометрию глаз кролика.

Радиометрию осуществляли в одинаковых условиях у каждого отдельного кролика в обеих группах. Предварительно замеряли удельную радиоактивность шприцов до и после последней процедуры введения РФП.

Запись информации вели прижизненно с помощью гамма-камеры Forte фирмы «Philips» в матрицу 256×256 и с экспозицией 2 мин на один кадр с двумя

детекторами сверху и снизу, в горизонтальной проекции, сразу после окончания последнего сеанса инфразвукового фонофореза или введения РФП в ирригационную систему. Измеряли общую и удельную радиоактивность (количество импульсов в единицу времени на единицу площади пиксель). Затем сравнивали количество РФП в глазном яблоке в одинаковом временном промежутке.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из рис. 1, после сеансов инфразвукового фонофореза РФП максимально локализуется в области глаза и параорбитального пространства, в то время как после ирригационной терапии в глазу остается меньшее количество РФП, а большую часть ток крови разносит по телу животного (рис. 2).

Исключив из удельной радиоактивности шприцов до процедуры удельную радиоактивность после нее, получили количество РФП, используемое для проведения инфразвукового фонофореза и введения в ирригационную систему. Для опытной

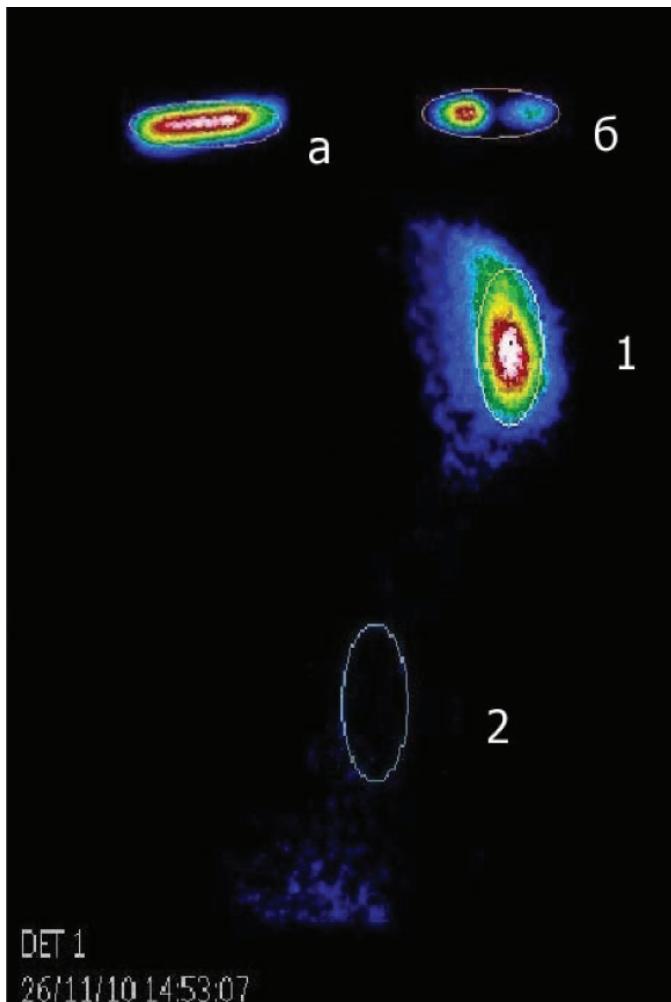


Рис. 1. Сцинтиграмма шприца до (а) и после (б) использования РФП для проведения инфразвукового фонофореза и интенсивность накопления РФП внутри глаза (1) и в теле животного (2)

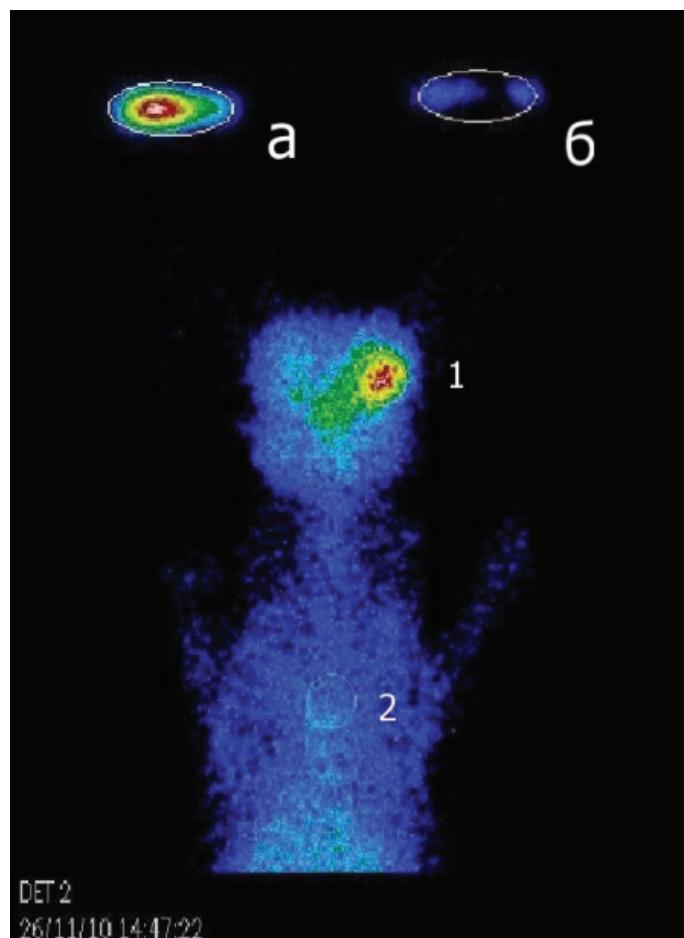


Рис. 2. Сцинтиграмма шприца до (а) и после (б) использования РФП для введения в ирригационную систему и интенсивность накопления РФП внутри глаза (1) и в теле животного (2)

группы (инфразвуковой фонофорез) оно составило $186,58 \pm 7,46$ имп/мин на 1 пиксель, а для группы сравнения — $142,92 \pm 5,71$ имп/мин на 1 пиксель.

В опытной группе удельная радиоактивность правого глаза составила $55,8 \pm 2,2$ имп/мин на 1 пиксель или 29,9% общего количества РФП, используемого для проведения инфразвукового фонофореза 3 раза в день. В теле животного удельная радиоактивность составила $3 \pm 0,12$ имп/мин на 1 пиксель.

В группе сравнения удельная радиоактивность опытного глаза составила $22,4 \pm 0,9$ имп/мин на 1 пиксель или 15,67% общего количества РФП, используемого для введения в ирригационную систему. В теле животного удельная радиоактивность составила $6 \pm 0,24$ имп/мин на 1 пиксель.

Заключение

Проведенные исследования показали, что при введении лекарственных средств методом инфразвукового фонофореза (передний безынъекционный способ введения) по 3 сеанса озвучивания в день через каждые 3 ч уровень накопления радиофармпрепарата в глазах у крыс был выше, чем при введении в ирригационную систему.

парата внутри глаза составил $55,8 \pm 2,2$ имп/мин на 1 пиксель или 29,9% общего количества вводимого препарата. Содержание радиофармпрепарата, введенного в ретробульбарное пространство через интравенозную систему за 6 процедур в течение одного дня, составило $22,4 \pm 0,9$ имп/мин на 1 пиксель или 15,67% общего количества вводимого препарата, что в 1,9 раза ниже, чем при введении методом инфразвукового фенофореза.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение врожденных и перинатальных заболеваний у детей» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Либман Е.С. Современные позиции клинико-социальной офтальмологии // Вестн. офтальмол. 2004. Т.120. №1. С.10-12.
2. Астахов Ю.С., Логинов Г.Н. О рациональном назначении сосудорасширяющих средств при открытоугольной глаукоме. Л., 1989. 11 с. Деп. в НПО «Союзмединформ» 24.05.89, № 17809.
3. Краснов М.М. К анализу особенностей внутриглазной гемодинамики и возможности терапевтического воздействия на нее при глаукоме и дефиците кровоснабжения // Вестн. офтальмол. 1989. №6. С.36-43.
4. Бунин А.Я., Конде Л.А. О критическом уровне системного артериального давления при назначении сосудорасширяющих средств больным глаукомой // Вестн. офтальмол. 1983. №3. С.17-20.
5. Сидоренко Е.И., Филатов В.В., Филатова Н.В. Изучение интенсивности распределения радиофармпрепараторов под воздействием инфразвука в наружных оболочках и внутренних структурах глаза при заднем (ретробульбарном) и переднем (безынъекционном) способах введения лекарственных средств // Рос. педиатр. офтальмол. 2010. №2. С.34-37.
6. Дубовская Л.А., Лобанова И.В., Павлова Т.В. Ирригационная терапия как метод интенсивного лечения офтальмопатологии заднего отрезка глаза // Вестн. офтальмол. 2005. №2. С.28-30.
7. Сидоренко Е.И., Гусева М.Р., Дубовская Л.А. и др. Комплексное лечение детей с частичными атрофиями зрительного нерва различного генеза // Тезисы докладов VI съезда офтальмологов России. М., 1994. С.106.
8. Нестеров А.П., Басинский С.Н. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел тенонова пространства // Вестн. офтальмол. 1991. №5. С.11-14.
9. Фридман Ф.Е. Ультразвук в офтальмологии. М.: Медицина, 1973. С.152.
10. Черики Л.Е. Физиотерапия в офтальмологии. К.: Здоров'я, 1979. 143 с.
11. Сидоренко Е.И. Инфразвуковой фенофорез // Вестн. офтальмол. 1987. №1. С.56-58.
12. Филатов В.В. Инфразвуковой фенофорез в лечении офтальмопатологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004. 49 с.
13. Филатов В.В., Сидоренко Е.И. Фармакокинетика радиофармпрепаратов в тканях глаза под воздействием инфразвукового и ультразвукового фенофорезов // Вестн. офтальмол. 2006. №2. С.9-10.

Информация об авторах:

Филатов Валерий Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрининский пер., 1/9
Телефон: (495) 236-2518

Каралкин Анатолий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 44 Городской клинической больницы № 1 им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (499) 764-5002

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

Учебники и монографии

Струтинский А.В., Баранов А.П., Ройтберг А.П., Гапоненков Ю.П. Основы семиотики заболеваний внутренних органов. 7-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 304 с.

Учебное пособие посвящено механизмам возникновения симптомов и синдромов заболеваний систем органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочеотделения и системы крови. Издание содержит большое количество оригинальных иллюстраций, таблиц, схем, облегчающих овладение практическими навыками обследования больного. Учебное пособие состоит из шести глав; пять из них посвящены семиотике и методам исследования систем органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочеотделения и системы крови. В каждом из этих разделов сохранена единая структура подачи материала: даны краткое ознакомление с основными анатомо-физиологическими особенностями той или иной системы и более подробное описание методов непосредственного обследования больного. При этом особое внимание уделено как технике выполнения той или иной врачебной манипуляции, так и клинической трактовке получаемых результатов, их семиологическому значению. Много внимания уделено также наглядному представлению механизмов патологических симптомов и синдромов. В связи с тем, что осмотр больных с заболеваниями перечисленных выше систем далеко не исчерпывает всех клинических случаев, с которыми могут встретиться студенты медицинских вузов, в учебное пособие включен еще один раздел — «Общий осмотр». В нем читатель знакомится не только с техникой проведения общего осмотра больного, но и с некоторыми интересными клиническими наблюдениями. Пособие предназначено для студентов медицинских вузов.

Эффективность комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с использованием этидроновой кислоты в сочетании с рокситромицином

Т.В.Лукоянова¹, В.С.Булгаков¹, С.Н.Разумова¹, М.И.Заславская²

¹Российский университет дружбы народов,
кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний медицинского факультета, Москва
(зав. кафедрой — проф. В.С.Булгаков);

²Нижегородская государственная медицинская академия,
кафедра микробиологии и иммунологии
(зав. кафедрой — проф. А.Н.Маянский)

Цель исследования — оценить эффективность комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием этидроновой кислоты и рокситромицина на основании динамики клинико-лабораторных показателей. Обследовали 32 больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести в стадии обострения. Проводили индексную оценку состояния полости рта — индексы гигиены по Green-Vermillion (1964), папиллярно-маргинально-альвеолярный по C.Parma (1960) и периодонтальный по A.Russel (1956), определяли глубину пародонтального кармана с помощью методики зондирования, степень подвижности зубов. В 100% случаев в пародонтальных карманах методом полимеразной цепной реакции идентифицированы различные сочетания пародонтопатогенов *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, играющих значительную роль в развитии пародонтита. У больных хроническим генерализованным пародонтитом после комплексного лечения с использованием этидроновой кислоты и рокситромицина отмечена нормализация клинико-лабораторных параметров. Полученные данные способствуют внедрению тактики рациональной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, гнойное воспаление, этидроновая кислота, рокситромицин, полимеразная цепная реакция, пародонтопатогены

Effectiveness of complex treatment of patients with chronic generalized periodontitis with ethidronic acid in combination with roxythromycin

Т.В.Лукоянова¹, В.С.Булгаков¹, С.Н.Разумова¹, М.И.Заславская²

¹Russian University of Peoples' Friendship, Department of Propaedeutics of Dental Diseases of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department — Prof. V.S.Bulgakov);

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Microbiology and Immunology
(Head of the Department — Prof. A.N.Mayanskiy)

The aim of the study was to define effectiveness of treating patients with chronic generalized periodontitis with ethidronate sodium and roxythromycin based on clinic and laboratory indices. 32 patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity in the acute stage were examined. It was conducted an index assessment of oral health — Green-Vermillion (1964) index of personal hygiene, C.Parma (1960) papillary-marginal-alveolar index, A.Russel (1956) periodontal index. It was determined the depth of periodontal pockets with probing techniques and checking the degree of tooth mobility. In 100% of cases in periodontal pockets using polymerase chain reaction there were identified various combinations of periodontal pathogens, such as *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* which play a significant role in the development of periodontitis. In patients with chronic generalized periodontitis after the combined treatment with ethidronic acid and roxithromycin there was observed the normalization of clinical and laboratory parameters. These data contribute to the implementation of rational antibiotic therapy tactics.

Key words: generalized periodontitis, purulent inflammation, ethidronic acid, roxythromycin, polymerase chain reaction, periodontal pathogens

Для корреспонденций:

Лукоянова Татьяна Владиславовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний медицинского факультета Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Телефон: (495) 434-5300
E-mail: tvl2@mail.ru

Статья поступила 02.03.2012, принята к печати 19.09.2012

Распространенность болезней пародонта в различных регионах России во всех возрастных группах достигает 85–95% [1, 2]. Трудности лечения воспалительных процессов в тканях пародонта связаны с наличием устойчивых к терапии форм пародонтита, которые в определенной степени связаны

с длительной перsistенцией пародонтопатогенных видов микробов: *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* [3–7]. Установлено, что этидроновая кислота наряду с высокой бактерицидной активностью обладает не-значимой цитотоксичностью [8], антиоксидантным и противовоспалительным эффектами. Внедрение новых средств фармакотерапии в комплексном лечении пародонтита — этидроновой кислоты в сочетании с антибиотиком рокситромицином, создающим высокие внутритканевые концентрации, — является актуальной задачей современной стоматологии.

Пациенты и методы

Методика комплексного лечения с применением 2% водного раствора этидроновой кислоты. Изучаемую группу составили 32 пациента с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней степени в стадии обострения. У всех больных в совокупности с клиническими симптомами пародонтита и наличием жалоб на основании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностики) были выявлены пародонтопатогенные бактерии. Пациентам первоначально назначали рокситромицин (0,15 г два раза в сутки) в течение 7 дней в сочетании с местным лечением этидроновой кислотой (2% водный раствор этидроновой кислоты в виде ротовых ванночек в течение 5 мин, два раза в день после чистки зубов) в течение двух недель. После снятия обострения, примерно на 3-и — 4-е сутки после начала приема антибиотика, проводили профессиональную гигиену полости рта и курорт пародонтальных карманов.

Эффективность терапевтических мероприятий оценивали по данным клинических и лабораторных методов исследования. Проводили индексную оценку состояния полости рта — индексы гигиены (ИГ) по Green-Vermillion (1964), папиллярно-маргинально-альвеолярный (ПМА) по C.Parma (1960), периодонтальный (PI) по A.Russel (1956), определение

глубины пародонтального кармана с помощью методики зондирования, степени подвижности зубов. Молекулярно-биологические исследования включали проведение ПЦР для выявления в материале маркерной ДНК пародонтопатогенных видов бактерий (*A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*) с помощью набора реагентов «МультиДент-5» (ООО «НПФ ГенЛаб», Россия). Разницу в частоте выявления дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) пародонтопатогенов до и после лечения определяли с помощью точного критерия Фишера (ТКФ). Для параметрических значений проводили расчет средней величины (M) с вычислением ошибки среднего значения (m), коэффициента Стьюдента для малой выборки данных (t) и вероятности различий (p).

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов до проведения лечебных мероприятий отмечали высокие показатели индекса гигиены ($2,80 \pm 0,53$) и ПМА ($47,5 \pm 4,5$), неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта (обильный мягкий зубной налет и минерализованные зубные отложения). У всех исследуемых больных выявляли кровоточивость десен, выделение гнойного экссудата из пародонтальных карманов, галитоз.

При проведении ПЦР-диагностики у всех пациентов из пародонтальных карманов выявлены маркеры ДНК пародонтопатогенных видов анаэробных грамотрицательных бактерий (табл. 1).

Маркеры ДНК одного вида пародонтопатогена *T. forsythia* обнаружены у 4 (12,5%) пациентов, маркеры ДНК двух видов пародонтопатогенных анаэробных грамотрицательных бактерий не выявлены ни разу.

Наиболее часто отмечали ассоциации пародонтопатогенных бактерий по 3–4 вида. У 14 (43,75%) человек выделены маркеры ДНК трех видов пародонтопатогенных анаэробных грамотрицательных бактерий, представленных следующими сочетаниями микро-

Таблица 1. Клинико-микробиологическая оценка эффективности лечения 2% водным раствором этидроновой кислоты больных ХГП средней степени тяжести ($M \pm m$; %)

Параметр	До лечения	После лечения, 14-й день
Индекс гигиены	$2,8 \pm 0,53$ (32)	$0,6 \pm 0,3^*$ (32)
ПМА	$47,5 \pm 4,5$ (32)	$6,5 \pm 1,5^*$ (32)
Глубина пародонтальных карманов, мм	$5,3 \pm 0,13$ (32)	$4,2 \pm 0,3^*$ (32)
Индексы частоты кровоточивости десен	100,0 (32)	9,3 (3)
Выделения экссудата	100,0 (32)	0 (0)
Выделение ДНК пародонтопатогенных видов микробов	100,0 (32)	21,9 (7)

В скобках указано число больных; * — достоверные различия с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$)

Таблица 2. Частота выделения ДНК пародонтопатогенов из пародонтального кармана больных ХГП средней степени тяжести до и после комплексного лечения с использованием этидроновой кислоты и рокситромицина

Пародонтопатоген	Число больных с выявленной ДНК пародонтопатогенов, абс. (%)	
	до лечения	после лечения*
<i>P. intermedia</i>	14 (43,75)	0 (0)
<i>T. forsythia</i>	32 (100)	7 (21,9)
<i>T. denticola</i>	21 (65,6)	0 (0)
<i>P. gingivalis</i>	23 (71,9)	5 (15,6)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	10 (31,25)	0 (0)

* — достоверные различия с соответствующими показателями до лечения ($p_{\text{ткф}} < 0,05$)

организмов, — *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*; *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*. Ассоциации четырех видов пародонтопатогенов выявлены также у 14 (43,75%) больных ХГП средней степени тяжести и представлены следующими сочетаниями микроорганизмов — *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis* и *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*.

Маркеры пяти видов пародонтопатогенных грамотрицательных анаэробных бактерий выявлены не были.

Было проведено комплексное лечение, включающее профессиональную гигиену, местное применение 2% водного раствора этидроновой кислоты и антимикробную химиотерапию рокситромицином. Через 2 нед после окончания курса получены следующие результаты. Отмечали хорошее гигиеническое состояние полости рта, достоверное снижение индекса гигиены до $0,6 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$), отсутствие мягкого зубного налета и минерализованных зубных отложений. У всех больных после проведенного лечения отсутствовал галитоз.

Пациенты жалоб не предъявляли, отмечали исчезновение дискомфорта, болезненности десен, кровоточивости при чистке зубов.

Во время клинического обследования регистрировали отсутствие признаков воспаления — десневой край плотно прилегал к шейкам зубов, кровоточивость при зондировании не определялась. После лечения происходило достоверное уменьшение глубины пародонтального кармана до $4,2 \pm 0,3$ мм за счет купирования воспаления десневого края, индекс РМА после лечения составил $6,5 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

У пациентов с ХГП средней степени тяжести в стадии обострения при анализе динамики частоты выявления маркеров ДНК пародонтопатогенов из пародонтальных карманов показано следующее. После проведенного комплексного лечения при контролльном исследовании микрофлоры у 25 (78%) больных установлена полная эрадикация пародонтопатоге-

нов, у 7 больных (22%) с изначально выявленными ассоциациями из 3–4 видов пародонтопатогенных бактерий отмечено резкое снижение частоты выявления маркеров ДНК представителей основных видов, потенциально способных поддерживать воспаление в тканях пародонта (табл. 2).

У 3 (9,3%) пациентов исследуемой группы через 2 нед после курса комплексного лечения в пародонтальных карманах были вновь обнаружены ДНК пародонтопатогенов *T. forsythia* и *P. gingivalis*, а также сохранялась кровоточивость десен при чистке зубов и незначительная кровоточивость при зондировании. Из анамнеза у данных пациентов были выявлены нарушения режима лечения, рациональной индивидуальной гигиены полости рта в совокупности с несоблюдением режима полного отказа от курения, что, в свою очередь, повлияло на результат терапии. Доказано, что курение приводит к увеличению видового состава пародонтопатогенов в содержимом пародонтальных карманов независимо от степени тяжести ХГП [9].

После проведенного лечения частота встречаемости *T. forsythia* у больных ХГП средней степени тяжести снизилась практически в 4,5 раза, со 100 до 21,8% случаев до и после проведенного лечения. Полностью элиминированы *P. intermedia*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* маркеры ДНК (до лечения — 43,75, 65,6 и 31,25% случаев соответственно). Частота встречаемости *P. gingivalis* снизилась в 4,6 раза (с 71,8 до 15,6%).

Для всех исследуемых генетических маркеров пародонтопатогенов (*T. forsythia*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*) различия с данными до лечения достоверны ($p_{\text{ткф}} = 0,001$) и статистически значимы ($p_{\text{ткф}} < 0,05$).

Таким образом, при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести 2% водный раствор этидроновой кислоты высоко эффективен в сочетании с рокситромицином. Подобное комплексное лечение способствует нормализации клинико-лабораторных параметров и обеспечивает снижение частоты выявления в области зубодесне-

вой борозды ДНК грамотрицательных анаэробных пародонтопатогенных видов бактерий *Tannerella forsythia* и *Porphyromonas gingivalis* и эрадикацию *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Литература

- Иорданишвили А.К. «Возрастная» эпидемиология заболеваний пародонта // Пародонтология. 2010. №1 (54). С.25–28.
- Макеева И.М., Дорошина В.Ю., Проценко А.С. Распространенность стоматологических заболеваний у студенческой молодежи Москвы и потребность в их лечении // Стоматология. 2009. №6. С.4–8.
- Николаева Е.Н. Применение молекулярно-генетических методов исследований в диагностике пародонтита // Ин-т стоматол. 2004. №4 (25). С.63–66.
- Царев В.Н., Николаева Е.Н., Плахтий Л.Я. и др. Диагностика хронического генерализованного пародонтита молекулярно-генетическими методами и иммунологическими методами: Пособие для врачей. М.: Изд-во МЗ РФ, 2004. 27 с.
- Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ушаков Р.В. и др. Применение генодиагностики для контроля персистенции пародонтопатогенных бактерий в полости рта здоровых и больных пародонтитом людей // Стоматолог. 2004. №8. С.30–33.
- Царев В.Н., Николаева Е.Н. Технологии генодиагностики в отечественной стоматологии // Стоматология. 2007. №5. С.82–87.
- Ashimoto A. Polimerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions // Oral Microbiol. Immunol. 1996. V.11. P.266–273.
- Лукоянова Т.В. Обоснование и оценка эффективности применения этидроновой кислоты для профилактики и комплексного лечения воспалительных заболеваний полости рта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.
- Николаева Е.Н. Молекулярно-генетические маркеры риска генерализованного пародонтита и их применение в диагностике: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 49 с.

Информация об авторах:

Булгаков Всеволод Сергеевич, кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний медицинского факультета Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Телефон: (495) 434-5300

Разумова Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний медицинского факультета Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Телефон: (495) 434-5300
E-mail: razumova_sv@mail.ru

Заславская Майя Исааковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и иммунологии Нижегородской государственной медицинской академии 603081, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 70
Телефон: (831) 465-4271
E-mail: maya_zaslav@rambler.ru

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

Учебники и монографии

Развитие человеческого потенциала в России сквозь призму здоровья населения / Под ред. В.И. Стародубова, А.Е. Ивановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

Коллективная монография посвящена широкому кругу вопросов здоровья населения, рассмотренных с позиций формирования и развития в России человеческого потенциала. Подобный подход определил акценты на вопросах сравнительного анализа ситуации и тенденций здоровья и смертности населения России и европейских стран, а в этом контексте — на вопросах травматизма как ключевой проблемы преждевременной гибели молодых людей в России. Детально исследовано региональное разнообразие российской эпидемиологической ситуации, проанализированы компоненты роста региональной разнородности — возрастная динамика, нозологическая специфика, внутритерриториальный разброс. Ключевой пункт всей работы — предотвратимость потерь здоровья и роль здравоохранения в снижении людских потерь. Современные тенденции в охране здоровья населения России даны в контексте анализа мирового опыта с акцентом на вопросы формирования здорового образа жизни. Сформулированы предложения к Концепции развития российского здравоохранения в новых социально-политических и экономических условиях. Монография предназначена для специалистов в области демографии, медицинской статистики, общественного здоровья и организации здравоохранения, эпидемиологии, а также для всех, кто интересуется вопросами здоровья населения России.

Регенерация пульпы зуба при использовании материалов для ее прямого покрытия в сочетании с методом озонотерапии

И.А.Никольская¹, И.С.Копецкий¹, Т.К.Дубовая², В.Ф.Выгорко³, А.Г.Волков⁴

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра терапевтической стоматологии стоматологического факультета, Москва (зав. кафедрой — доц. И.С.Копецкий);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра гистологии и эмбриологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. В.В.Глинкина);

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии детского возраста, Москва (зав. кафедрой — проф. А.Г.Притыко);

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра физиотерапии (зав. кафедрой — проф. О.И.Ефанов)

В исследовании разработан комплекс мероприятий, направленных на сохранение жизнеспособности и регенерации пульпы зуба, в эксперименте на кроликах. Проведен сравнительный анализ характеристик лечебных прокладок на основе гидроксиапатита ультравысокой дисперсности и гидроксида кальция, а также их применения в сочетании с физиотерапевтическим методом — озонотерапией. Эти процедуры были нацелены на повышение степени защиты пульпы от внешних воздействий и создавали условия обратимости воспалительного процесса и регенерации. Данные экспериментального исследования позволяют разработать новые методы лечения, ориентированные на сохранение жизнеспособности пульпы зуба, и добиться устойчивых результатов лечения пациентов в клинической практике.

Ключевые слова: пульпа, озон, гидроксид кальция, иммуногистохимическое исследование

Regeneration of dental pulp using materials for its direct coverage in combination with ozone therapy method

I.A.Nikolskaya¹, I.S.Kopetskiy¹, T.K.Dubovaya², V.F.Vygorko³, A.G.Volkov⁴

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Therapeutic Dentistry of Dentistry Faculty, Moscow (Head of the Department — Assoc. Prof. I.S.Kopetskiy);

²The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Histology and Embryology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. V.V.Glinkina);

³The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Maxillofacial Surgery and Dentistry of Childhood, Moscow (Head of the Department — Prof. A.G.Prityko);

⁴Moscow State Medical and Dental University, Department of Physical Therapy (Head of the Department — Prof. O.I.Efanov)

In the study there was worked out a set of measures aimed at preserving the vitality and regeneration of dental pulp in an experiment on rabbits. It is given a comparative analysis of the characteristics of therapeutic pads based on hydroxyapatite ultrahigh dispersion and calcium hydroxide and their use in combination with a physiotherapeutic method of treatment — ozone therapy. These procedures were directed on increasing the protection of the pulp from external influences and created conditions for the invertibility of inflammation and regeneration. These pilot studies allow the development of new measures aimed at preserving the vitality of the tooth pulp and to achieve sustainable results in the treatment of patients in clinical practice.

Key words: pulp, ozone, calcium hydroxide, immunohistochemical research

Для корреспонденции:

Никольская Ирина Андреевна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-0500
E-mail: doknikolskaya@gmail.com

Статья поступила 17.04.2012, принята к печати 19.09.2012

Поражения пульпы в структуре болезней зубов занимают второе место, поэтому актуальной проблемой является поиск новых материалов для сохранения ее жизнеспособности. Число пациентов, обратившихся за стоматологической помощью с воспалительными заболеваниями пульпы, не только не снижается, но и имеет тенденцию к росту и, по данным различных

авторов, составляет от 20,3 до 45,8% всех пришедших в стоматологические поликлиники [1, 2].

В настоящее время ведутся активные исследования по применению различных биоматериалов и разработке специальных способов воздействия на ткани, позволяющих комплексно в процессе лечения оказывать влияние на метаболические и регенераторные процессы в тканях пульпы. В большинстве случаев при лечении заболеваний пульпы используют методы витальной и девитальной экстирпации, но одним из методов выбора, имеющим ограниченные показания, является биологический метод. Он обеспечивает полное сохранение структуры и функции пульпы. Однако трудности в дифференциальной диагностике форм пульпитов, ограниченные показания к применению биологического метода, связанные с отсутствием эффективных методов купирования воспалительного процесса, частое развитие осложнений после лечения не позволили данному методу получить широкое распространение [3, 4].

Существенное значение в достижении положительного эффекта лечения имеют препараты для прямого покрытия пульпы, поэтому поиск «идеального» материала, устраивающего клиницистов, активно продолжается. В настоящее время применяют лечебные прокладки, содержащие антибиотики, антисептики, сорбенты, глюкокортикоиды, остеотропные препараты и другие химические вещества [5].

Наилучшие результаты, по данным различных авторов, отмечены при использовании в качестве лечебной прокладки соединений гидроксида кальция. При этом важную роль в формировании регенераторов в области дефекта твердых тканей играют как фактор твердых тканей, проявляющийся в виде образования дентинного мостика, так и мягких тканей — в виде ликвидации признаков воспаления в пульпе [6].

Для повышения интенсивности действия препаратов прямого покрытия пульпы в терапию включают различные физиотерапевтические процедуры, способствующие регенерации тканей [7]. К таким методам можно отнести действие CO₂-лазера [8], а также озонотерапию, которая, по мнению большинства исследователей, является высокоэффективным немедикаментозным методом лечения, обладает бактерицидным, противовирусным, фунгицидным, иммуномодулирующим, противогипоксическим и дезинтоксикационным действием [9, 10].

Механизм лечебного действия озона связан с его высоким окислительно-восстановительным потенциалом, что обеспечивает, с одной стороны, дезинфицирующий эффект в отношении бактерий, вирусов и грибов, с другой — приводит к активизации метаболических процессов в тканях. Озон взаимодействует с белково-липидными комплексами мембран клеток и плазмы крови, что способствует преобразованию и синтезу биологически активных веществ, усилинию активности иммунокомпетентных клеток, улучшению реологии и кислородтранспортной функции крови [10, 11].

Цель исследования — изучить в экспериментальных условиях способность пульпы к регенерации при ее покрытии материалами, содержащими гидроксиапатит, в сочетании с воздействием озона.

Материалы и методы

На проведение экспериментальной работы получено разрешение Этического комитета РНИМУ им. Н.И.Пирогова (протокол № 98 от 17.05.2010).

Объектом исследования были кролики породы советская шиншилла — 54 особи возрастом от 6 мес до 3 лет, живой массой 2,5–4,0 кг, содержащиеся в условиях вивария.

Перед экспериментом (после 4 дней акклиматизации) все кролики были рандомизированы на 3 группы для проведения лечения пульпы, которое различалось в зависимости от применяемых материалов для биологического метода. Всем кроликам моделировали ятрогенную форму пульпита.

В 1-ю экспериментальную группу вошли 16 кроликов. На 8 животных проводили лечение биологическим методом с применением в качестве лечебной прокладки гидроксиапатита ультравысокой дисперсности (Остим-100) и на 8 кроликах — препаратом на основе гидроксида кальция (Calcipulpe — Calcium hydroxide paste). Во 2-ю экспериментальную группу (16 особей) вошли кролики, в лечении которых, помимо вышесказанного метода лечения, до внесения лечебных прокладок использовали прямое воздействие озоном (в виде обдувания) в течение 1 мин (рис. 1). Концентрация озона составляла 0,261 мг/м³.

Контрольную 3-ю группу составили 16 особей, у которых дефект пульпы пломбировали полихромным компомером, но биологический метод лечения не применяли.

Ниже представлена краткая характеристика используемых материалов — Остим-100 и Calcipulpe.

Остим-100 синтезирован в Лаборатории радиохимических методов исследования гетерогенных процес-



Рис. 1. Обдувание вскрытой пульпы зуба озоно-воздушной смесью

сов МГУ им. М.В.Ломоносова. Препарат Остим-100 — синтетический гидроксиапатит ультравысокой дисперсности, представленный в виде пасты [12, 13]. Помимо высокой химической чистоты и строгой стехиометрической однородности, материал отличает то, что размеры его частиц составляют 0,5 мкм, что на 2–3 порядка меньше, чем у наиболее близких по структуре образцов гидроксиапатита, а их удельная поверхность в 10–30 раз выше, чем у аналогов. Это обуславливает быструю реакцию материала на изменение окружающей биохимической активности, максимальную адаптацию кристаллов по форме и размерам, близким к структуре костной ткани, и высокую сорбционную активность по отношению к белкам [14].

Calcipulpe (Septodont, Франция). При контакте со здоровой пульпой зуба или в непосредственной близости от нее гидроксид кальция способствует образованию заместительного дентина. Материал в своей основе имеет гидроксид кальция (20,0 г) и сульфат бария (20,1 г). На дне полости он химически нейтрализует кислоты, источником происхождения которых служит полость рта или цемент, тем самым образуя преграду для их проникновения в пульпу зуба.

Для проведения озонотерапии применяли прибор, разработанный на кафедре физиотерапии МГМСУ. В качестве источника озона в этом приборе использован аппарат ОКУФ-5м, позволяющий синтезировать газ за счет ультрафиолетового излучения. Прибор снабжен компрессором для закачки и подачи озона-воздушной смеси, системой отводящих и приводящих силиконо-вых трубок и стандартными сменными рабочими насадками Mini Tip фирмы Ultradent (США), которые использовали для проведения процедур.

Для обеспечения безболезненного проведения эксперимента применяли общую анестезию. На фоне премедикации 2% раствором ксилазина гидрохлорида (рометара) в дозе 5,0 мг/кг выполняли внутримышечное или внутривенное введение 5% раствора золетила в дозах 7,5 и 7,0 мг/кг массы соответственно. Данные анестетики разрешены к применению в ветеринарии у животных.

После введения исследуемого животного в наркоз производили установку роторасширителя, затем механически очищали исследуемые зубы с помощью полировочных щеток и пасты (SuperPolish/CleanPolish). На вестибулярной поверхности двух резцов верхней и двух резцов нижней челюсти в пришеечной области шаровидным бором № 2 моделировали дефект твердых тканей зуба, не доходя 0,1 мм до пульпы зуба, затем шаровидным бором № 1 вскрывали пульпу.

Завершающим этапом была постановка постоянной пломбы Twinky Star (Voco, Германия). Выбор материала обусловлен наличием широкого спектра цветов, облегчающим кодировку гистологического материала. При закрытии дефекта препаратом Остим-100 для маркировки участка в 1-й экспериментальной группе использовали компомер Twinky Star blue, препаратом Calcipulpe — Twinky Star green, а при применении метода озонотерапии во 2-й группе — Twinky Star orange и Twinky Star pink соответственно (рис. 2).



Рис. 2. Закрытие дефекта полихромным компомером Twinky Star, Voco

В связи с понижением температуры тела кролика во время общей анестезии и в течение 3 ч в послеоперационном периоде производили его согревание внешними источниками тепла. На всех этапах исследования животное пребывало в условиях, исключающих болевую или иную травму.

Описанная модель эксперимента была избрана специально, чтобы иметь возможность оценить одонтотропные свойства изучаемых материалов.

Выведение животных из эксперимента производили на 7, 14, 21, 35-е сутки путем передозировки золетилового наркоза. Эти сроки были необходимы, чтобы проследить в динамике процессы регенерации тканей пульпы, происходящие в очаге повреждения. Костные фрагменты челюсти, включающие зуб с областью дефекта в пришеечной области, отделяли от мягких тканей путем выпиливания.

При морфологических исследованиях было изучено 216 гистологических препаратов резцов, полученных от 54 кроликов. Гистологические и иммунологические исследования полученных препаратов проводили в лаборатории патологии ФНКЦ ДГОИ им. Д.Рогачева.

Поперечными срезами выделено несколько фрагментов — в области послеоперационного отверстия и несколько серийных срезов через шейку и корень зуба животного. Из каждого фрагмента были подготовлены гистологические препараты, окрашенные в дальнейшем гематоксилином и эозином, трихромом по Массону.

Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование с CD3, CD20, Ki-67, S100, Podoplanin, Macrophage, CD34 (Ventana).

Результаты исследования и их обсуждение

Гистологическое изучение дефектов твердых тканей зуба в динамике показало, что во всех срезах всех групп исследования на 7-й день эксперимента была идентичная морфологическая картина. В полости зуба и корневых каналах минимально выражена воспалительная инфильтрация. Клетки представлены немногочисленными CD3⁺/CD20⁺ малыми лимфоцитами и большим количеством макрофагов. Наличие последних подтверждено экспрессией в них антител к Macrophage. В области послеоперационного отверстия слой одонтобластов полностью отсутствует, пульпа обнажена, отмечена активная пролиферация фибробластов, лимфоидная инфильтрация (рис. 3). Много-

численные кровеносные сосуды полнокровны, с незначительным отеком эндотелия. В их стенках выявлена экспрессия CD34. Отмечен небольшой отек окружающей рыхлой волокнистой соединительной ткани. Дентинные мостики не визуализировались.

На 14-е сутки в 1-й экспериментальной группе отмечена незначительная пролиферация одонтобластов, тенденция к формированию дентинных мостиков, выраженная колонизация макрофагами, определялось умеренное количество лимфоцитов. Отек стромы минимальный, наблюдали некоторую компактизацию. Пролиферативная активность клеточных компонентов составила 5%. Сосуды мелкокалиберные, гиперемированы (рис. 4).

В препаратах 2-й группы отмечены немногочисленные макрофаги, единичные лимфоциты. Наблюдали выраженную пролиферацию фибробластов, подтверждаемую окраской трихромом по Массону. Признаки репарации дентина аналогичны описанным выше. В контрольной группе пролиферация одонтобластов не отмечена. Сохранялся незначительный отек эндотелия.

На 21-е сутки гистологическая картина в препаратах, полученных от кроликов 1-й группы, по сравнению с 14-м днем, без выраженных изменений. В препаратах, приготовленных из материала группы, где был использован озон в течение 1 мин и гидроксиапатит ультравысокой дисперсности, отмечены мелкокалиберные сосуды с менее выраженной гиперемией, отсутствовал отек эндотелия. Визуализировались многочисленные дентинные мостики на ранних стадиях развития. В контрольной группе отмечено умеренное количество макрофагов и лимфоцитов по периметру сформированного дефекта с сохранением незначительного отека эндотелия.

На 35-е сутки эксперимента в гистологических препаратах 1-й группы отсутствовали признаки воспалительной инфильтрации, визуализировались многочисленные новообразованные кровеносные и лимфатические сосуды. Был умеренно выражен фиброз пульпы.

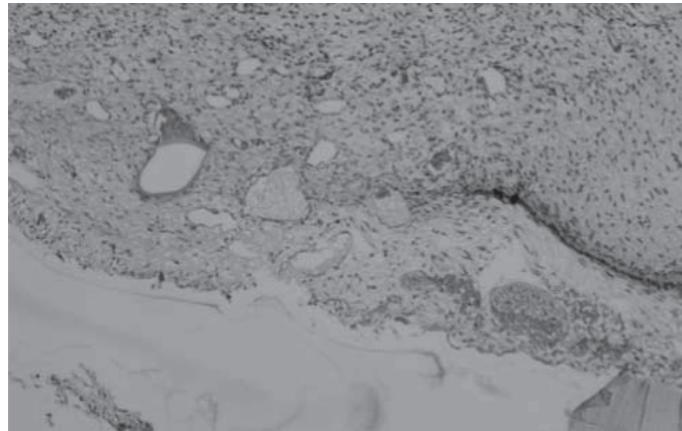


Рис. 3. Обнаженная пульпа с полнокровными сосудами, лимфоидной инфильтрацией. Лечение с применением озонотерапии, 7-е сутки после постановки лечебной прокладки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

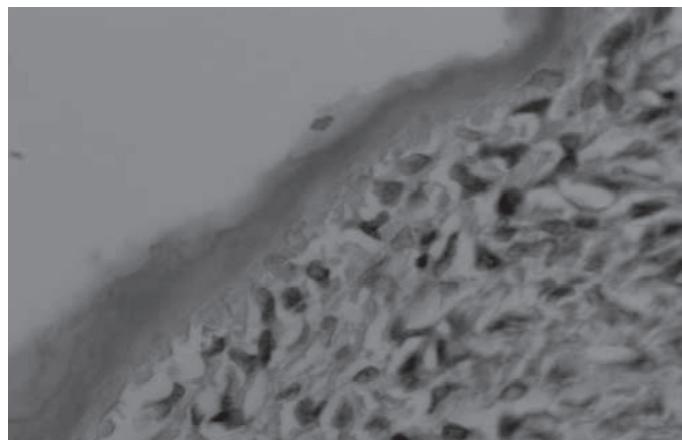


Рис. 4. Незначительная пролиферация одонтобластов, тенденция к формированию дентинных мостииков. Лечение без применения озонотерапии, 14-е сутки после постановки лечебной прокладки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600

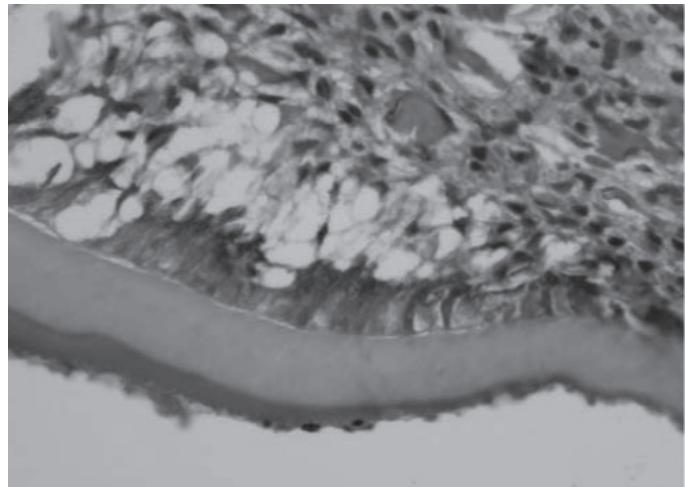


Рис. 5. Тонкие, но более высокой плотности дентинные мостики. Лечение с применением озонотерапии, 35-е сутки после постановки лечебной прокладки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Периневральный отек не определялся. Одонтобласти вне зоны предсуществующего дефекта в состоянии реактивной пролиферации. В области формирующихся дентинных мостиков обозначенные выше элементы структурировались в многорядный слой, практически теряя тенденцию к скоплению.

При этом во 2-й группе, после воздействия озоном в течение 1 мин в комбинации с гидроксиапатитом ультравысокой дисперсности, наряду с описанными выше гистологическими изменениями, визуализировались тонкие, более высокой плотности дентинные мостики. Одонтобласти, продуцирующие вещество заместительного дентина, структурированы в один слой (рис. 5). В контрольной группе отмечены слабые признаки воспалительного процесса, незначительный отек эндотелия, наблюдали скопление участков рубцовой ткани по перipherии сформированного дефекта. Визуализировалось формирование единичных дентинных мостиков.

Заключение

Экспериментальное изучение морфологических изменений в тканях пульпы зуба кроликов, которым в комплекс лечебных мероприятий включали обдувание вскрытой пульпы озоно-воздушной смесью в течение 1 мин с последующей постановкой лечебной прокладки, показало, что процессы регенерации у них протекают быстрее. В этой группе исчезали признаки воспаления в пульпе, отмечено активное образование заместительного дентина в области дефекта в более ранние сроки по сравнению с группой, где орошение озоном не проводили. Более активно процессы регенерации проходили при использовании в качестве лечебной прокладки гидроксиапатита ультравысокой дисперсности Остим-100. В 1-й экспериментальной группе, где применяли только материалы для прямого покрытия пульпы, принципиальной разницы в сроках регенерации пульпы не выявлено.

В контрольной группе, где после вскрытия пульпы зуба ни озон, ни лечебные прокладки не применяли, регенерация происходила в более поздние сроки. В 45,8% случаев отмечали некроз пульпы, что свидетельствует о необходимости использования лечебных и изолирующих прокладок при пломбировании композициями стеклоиономерных цементов и композиционных материалов.

Результаты настоящего исследования могут служить экспериментально-теоретическим обоснованием для разработки и внедрения новых методов лечения, а также определения показаний к применению гидроксиапатита ультравысокой дисперсности в сочетании с озонотерапией в эндодонтической практике.

Литература

- Иванов В.С., Винниченко Ю.А., Иванова Е.В. Воспаление пульпы зуба. М., 2003. 178 с.
- Лукиных Л.М., Шестопалова Л.В. Пульпит: клиника, диагностика и лечение. Нижний Новгород, 2004. 87 с.
- Хоменко Л.А., Биденко Н.В. Практическая эндоонтология. М., 2005. 224 с.
- Гутман Дж., Думша Т.С., Ловдэл П.Э. Решение проблем в эндоонтологии: профилактика, диагностика и лечение / Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 592 с.
- Рукавишникова Л.И. Результаты лечения пульпита биологическим методом и витальной ампутацией // 8-й Всесоюзный съезд стоматологии: Тезисы. М., 1987. Т.2. С.72-74.
- Schroder U., Granadl L.E. Early reaction of intact human teeth of calcium hydroxide following experimental pulpotomy and its significance to the development of hard tissue barrier // Rev Asoc Odontol Argent. 1971. V.22. P.379-384.
- Tziaras D., Smith A.J., Lesot H. Designing new treatment strategies in vital pulp therapy // J Dent. 2000. V.28. P.77-92.
- Stabholz A., Sarah-Helft S., Moshonov J. Lasers in endodontics // Dent. Clin. North Am. 2004. V.48. P.809-832.
- Azarparzhooh A., Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature // J Dent. 2008. V.36. №2. P.104-116.
- Seidler V., Linetskiy I., Hubalkova H. et al. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article // Prague Med Rep. 2008. V.109. №1. P.5-13.
- Ефанов О.И., Волков А.Г. Физические методы диагностики и лечения в эндоонтологии // Клин. стоматол. 2005. №3. С.22-25.
- Зуев В.П., Панкратов А.С. Остеопарация посттравматических дефектов нижней челюсти под воздействием гидроксиапатита ультравысокой дисперсности // Стоматология. 1999. Т.78. №1. С.37-41.
- Зуев В.П., Сергеев П.В., Панкратов А.С. и др. О влиянии гидроксиапатита на пролиферативную активность клеток костной ткани // Хим.-фарм. журн. 1994. №2. С.10-14.
- Панкратов А.С. Лечение больных с переломами нижней челюсти с использованием ОСТИМ-100 (гидроксиапатит ультравысокой дисперсности) как стимулятора репаративного остеогенеза. М., 1995. С.19-20.

Информация об авторах:

Копецкий Игорь Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии стоматологического факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-0500
E-mail: kopetski@rambler.ru

Дубовая Татьяна Клеониковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4000

Выгорко Виталий Федорович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии детского возраста Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 439-0298

Волков Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиотерапии Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 9а
Телефон: (499) 972-60-91

Универсальный способ окрашивания воспалительных очагов и неповрежденных участков ткани мозга в вибратомных и полутонких срезах

И.П.Дубровин¹, С.В.Комиссарова¹, С.А.Турыгина²

¹НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, лаборатория регуляции репаративных процессов, Москва (зав. лабораторией — проф. А.А.Пальцын);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. О.В.Волкова)

Предложен новый метод окрашивания ткани мозга, контрастно выделяющий цитологические детали, в том числе ядро, цитоплазму, структуру хроматина и неразличаемую при использовании других методов границу цитоплазмы нейронов. Наряду с нервной тканью хорошо окрашивается и соединительная ткань, в частности сосуды, метахроматически окрашиваются макрофаги. Это дает возможность исследовать очаги циркуляторных и травматических повреждений мозга. Предлагаемая рецептура красителя универсальна и пригодна практически для всех объектов исследования в световом микроскопе: парафиновых, криотомных, вибратомных и полутонких срезов.

Ключевые слова: мозг, очаги воспаления, окрашивание срезов

Universal method of staining of the inflammatory centers and the intact brain tissues in vibratomic and semithin sections

І.Р.Дубровін¹, С.В.Коміссарова¹, С.А.Турыгіна²

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology of RAMS, Laboratory of Regulating Reparative Processes, Moscow

(Head of the Laboratory — Prof. A.A.Paltsyn);

The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Hystology, Embryology and Cytology of Pediatric Faculty, Moscow

(Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. O.V.Volkova)

It is suggested a new method of brain tissue staining which contrasts cell parts like nucleus, cytoplasm, chromatin ultrastructure and the border of neuron cytoplasm, indistinguished by other methods. Equally with nervous tissue connective tissue is stained well also, blood vessels in particular. Macrophages become metachromatic. The proposed formular is universal and it is suitable for almost all objects of the study in the light microscope: paraffin, cryotomic, vibratomic and semithin sections.

Key words: brain, inflammatory centres, sections staining

Ткань мозга окрашивается плохо практически любыми сочетаниями красителей [1–3]. Для успешной окраски классическим методом Ниссля необходимо качественное обезжиривание материала, в связи с чем обработка в спирте иногда затягивается на несколько недель [4]. По указанным причинам совершенствование способов окрашивания ткани мозга остается актуальной проблемой нейроморфологии.

В тех случаях, когда возникает необходимость анализировать не нормальную ткань мозга, а сочетания нормальных участков с зонами, в различной степени поврежденными патологическим процессом, проблема окрашивания срезов еще более осложняется. В таких случаях нужен способ окраски, одинаково пригодный для нервной и соединительной ткани.

Довольно часто появляется потребность исследовать определенные участки анализируемого образца с большим разрешением, чем может обеспечить парафиновый или вибратомный (5–20 мкм) срез. Повысить разрешение препарата можно путем перезаливки интересующего участка в эпоксидную смолу и приготовления из эпоксидного блока полутонких (1 мкм) срезов. Наиболее распространенным красителем для таких срезов является толуидиновый синий.

Для корреспонденции:

Дубровин Иван Петрович, младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8
Телефон: (499) 151-1721
E-mail: lrrp@mail.ru

Статья поступила 09.12.2011, принята к печати 19.09.2012

Но окраска им нервной ткани, в отличие от многих других тканей, удается плохо. Серьезный недостаток окрашивания нервной ткани толуидиновым синим – плохая различимость, а чаще отсутствие границы между цитоплазмой нейронов и нейропилем.

Целью исследования стала разработка метода окраски, выявляющего структуру нервной ткани, воспалительных инфильтратов и пролифератов и пригодного для парафиновых, вибратомных и полутонких срезов. Дополнительными требованиями к методу были быстрота окрашивания, простота и воспроизводимость.

Материалы и методы

Способ окраски отрабатывали на материале интактной коры головного мозга крыс, мышей, а также на материале локальных очагов воспаления в коре головного мозга крыс при исследовании особенностей заживления очагов воспаления в различных условиях.

Методом проб и ошибок была выбрана комбинация следующих красителей.

1. Водный 0,25% раствор крезилового фиолетового.
2. Водный 0,5% раствор толуидинового синего.
3. Смесь водного 1% раствора метиленового синего (50 мл) и 0,5% раствора KOH (1,5 мл).
4. Водный 1% раствор метилового зеленого.
5. Спиртовой 1% раствор метиленового синего.

Окраска толстых срезов

Разработанный способ можно использовать для окрашивания депарафинизированных криотомных и вибратомных срезов головного мозга. Способ пригоден как для нормальной, так и для деструктивно измененной ткани.

Все растворы фильтруют и перед применением хранят в стеклянных емкостях с герметичными крышками не менее 4 сут для созревания. Хранить готовые красители нужно в шкафу при комнатной температуре, в плотно закрытых темных склянках. При соблюдении условий хранения данные растворы не теряют своих красящих свойств в течение одного года.

Перед окрашиванием в первый гистологический стакан наливают раствор 5, во второй – смесь растворов 3 и 4 в пропорции 1 : 1, в третий – смесь растворов 1 и 2 в пропорции 1 : 1. Стаканы нумеруют, поскольку порядок использования смесей важен. Смесь растворов 1 и 2 желательно оставить для созревания на срок не менее 2 нед. Данная смесь может храниться до трех лет (в стеклянной таре с плотно закрывающейся крышкой в темном месте при комнатной температуре).

Окрашивание производят при комнатной температуре на предметном стекле. Для предотвращения растекания краски удобно предварительно обводить срезы гидрофобным карандашом ImmEdge pen (Vector).

На подсушенные срезы наносят раствор 5, каплями, до получения ровного слоя краски над препаратом. Окрашивают 7–10 мин, далее краску сливают, а срезы споласкивают в дистиллированной воде. Наносят смесь растворов 3 и 4. Окрашивают в течение 7–10 мин, споласкивают в дистиллированной воде и наносят смесь растворов 1 и 2. Окрашивают 10–15 мин, после чего споласкивают в дистиллированной воде и дифференцируют в 96° этаноле до приобретения срезами светло-фиолетового с синеватыми вкраплениями оттенка. Если препарат оказался сильно перекрашенным, то к дифференцирующему раствору добавляют ледянью уксусную кислоту из расчета 3–5 капель на 50 мл спирта. После дифференцирования образцы можно сразу переносить в орто-ксилол для дальнейшего просветления и заключения.

Окраска полутонких срезов

Рабочую смесь готовят путем смещивания следующих красителей: 50 мл раствора 1, 50 мл раствора 2, 51,5 мл раствора 3, 50 мл раствора 4. При окраске полутонких срезов раствор 5 не используется. Полученную смесь фильтруют и перед применением оставляют в емкости с герметичной крышкой на срок не менее 3 сут для созревания. Рабочую смесь красителей хранят в таре с плотно закрывающейся крышкой при комнатной температуре в темном месте.

Предметные стекла со срезами перед окраской прогревают над пламенем спиртовки в течение 2–3 с. Прогревание предотвращает отклеивание срезов при окрашивании. Краску заливают в стакан Коплина и помещают его в термостат (60°C) на 30 мин. В прогретую красящую смесь погружают стекла со срезами на 8–10 мин. Далее срезы промывают в дистиллированной воде и высушивают на плитке. При необходимости проводят дифференцирование в 96° этаноле.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты окраски предлагаемым способом сравнивали с окраской по Нисслю (модификация БиоВитрум). Для окрашивания нормальной ткани коры головного мозга предлагаемый метод удобнее и занимает меньше времени, но по качеству окраски не имеет каких-либо преимуществ перед методом Ниссля (рис. 1).

При морфологическом анализе воспалительных очагов, участков регенерации нервной ткани разработанный способ позволяет видеть заметно больше деталей строения исследуемого материала, чем классический способ Ниссля. В частности, хорошо заметны сосуды, в том числе капилляры. Прослеживается эндотелиальная выстилка. Лучше, чем при окраске по Нисслю, различаются повреждения нейронов (рис. 2).

Воспалительные очаги в мозге отличаются от таковых в других областях тела тем, что в них практически нет нейтрофилов, и главными участниками

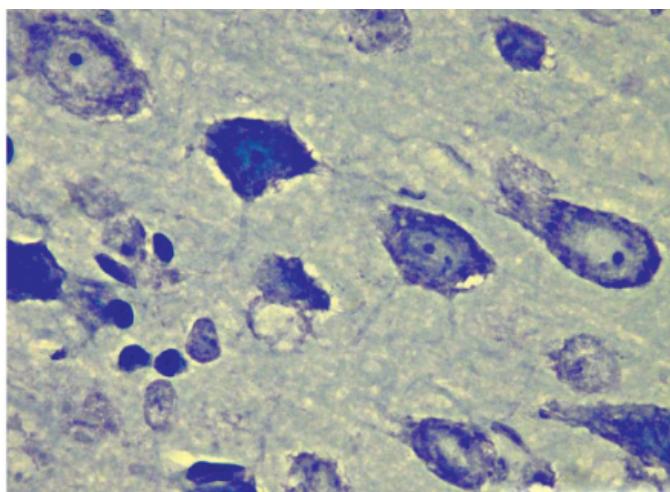


Рис. 1. **Нормальная ткань мозга.** Окраска предлагаемым методом. Вибраторомный срез, 20 мкм. Ув. 1000.

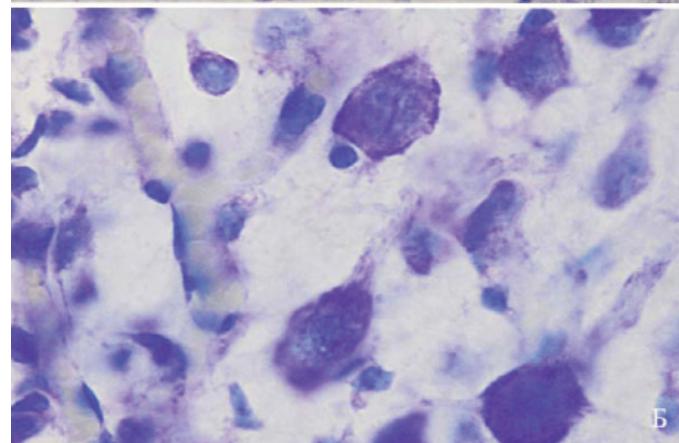
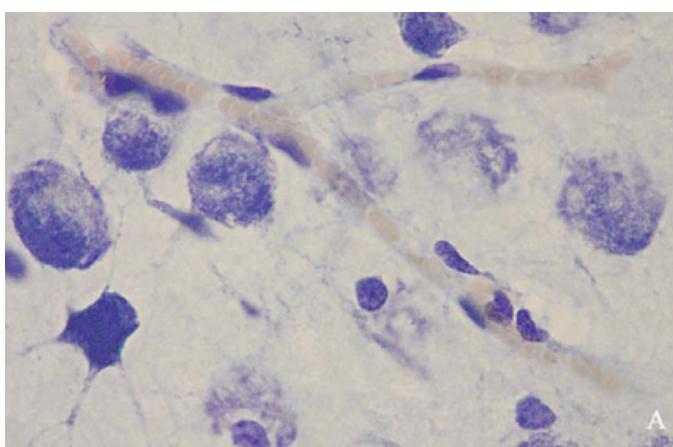


Рис. 2. **Зона реваскуляризации коры головного мозга на границе с сохранившимися нейронами.** А — окраска предлагаемым методом. Хорошо различим капилляр благодаря розоватым эритроцитам и контрастно очерченным ядрам эндотелиальных клеток. Тонкость, «структурированность» окраски нейронов убедительно проявляет их деструкцию. Б — окраска по Нисслю. Эритроциты плохо выделяются, практически незаметны. Эндотелиальные клетки очерчены не так четко, как в (А), в большей степени сливаются с фоном и поэтому не имеют такой яркой эндотелиальной конфигурации, как в (А). Нейроны имеют вид гиперхромных клякс, что не позволяет уверенно отличить пикноз от дефекта окраски. Вибраторомные срезы, 20 мкм. Ув. 1000.

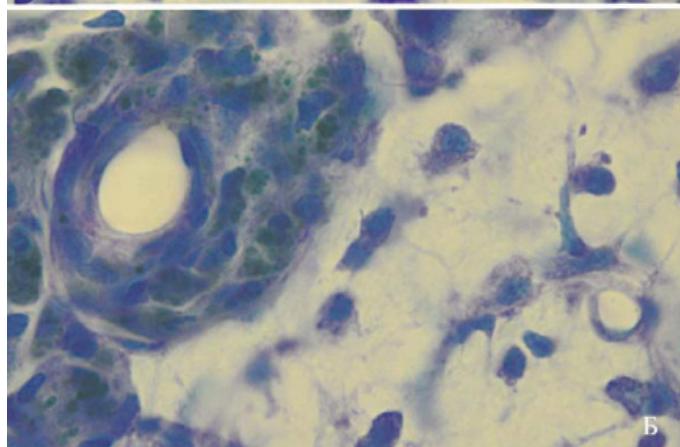
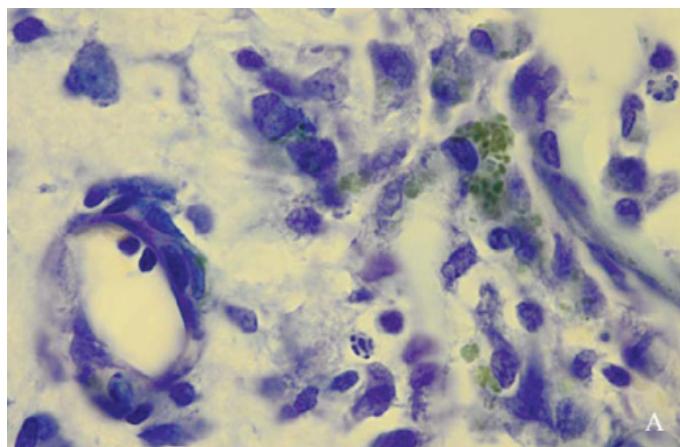


Рис. 3. **Зона воспалительного инфильтрата в коре головного мозга.** А — окрашивание предлагаемым методом. Отчетливо видны яркие зеленые гранулы макрофагов. Ядра клеток четко очерчены, интенсивно окрашены, цитоплазма отделяется от фона. Б — окрашивание по Нисслю. Изображение как бы в дымке, поэтому гранулы макрофагов тусклые и не так определенно окрашены, как в (А). Ядра клеток, по сравнению с (А), гипохромны. Клетки инфильтрата сливаются друг с другом, границы между ними не выражены. Вибраторомные срезы, 20 мкм. Ув. 1000.

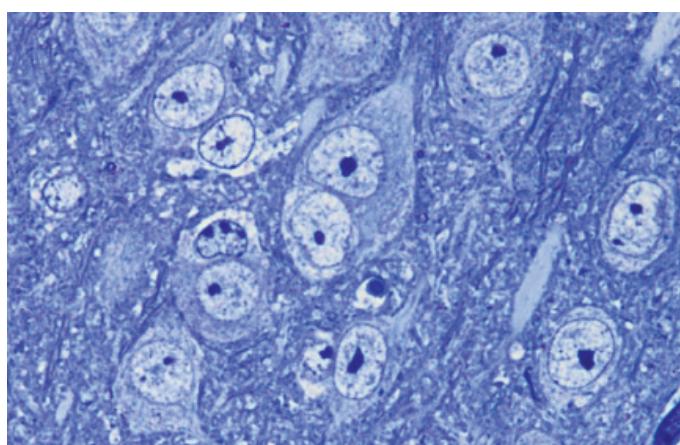


Рис. 4. **Нормальная ткань мозга.** Окраска предлагаемым методом. Нейроны «оторваны» от нейропиля, границы цитоплазмы четко очерчены. Резко выделяются ядра, ядерные мембранны, ядрышки и хроматин. Полутонкий срез, 1 мкм. Ув. 1000.

процесса становятся макрофаги. Последние морфологически гетерогенны, что, возможно, обусловлено различным происхождением — из крови или из местной микроглии. Наиболее заметное различие макрофагов — разная структура фагосом (гранул). Это различие гораздо надежнее распознается предлагаемым способом, чем методом Нисселя (рис. 3).

На полутонких срезах, окрашенных предлагаемым методом, четко различаются нейропиль, цитоплазма нейронов и все выявляемые световым микроскопом ядерные структуры (рис. 4).

Достоинство метода для повседневной, значительной по объему работы — возможность использовать один и тот же набор длительно хранящихся растворов красителей для анализа всевозможных срезов в световом микроскопе.

Заключение

Предлагаемый метод удобен с точки зрения широты его использования в разных случаях морфологического анализа ткани мозга. В работе с нормальной тканью коры головного мозга преимущество предлагаемого способа состоит в сокращении времени изготовления гистологического препарата, в большей детализации структур в полутонких срезах и в отсутствии необходимости приготовления для каждого способа заливки и микротомии отдельного набора реактивов. В работе с воспалительными очагами предлагаемый способ заметно повышает качество изображений, часто отменяется потребность

просмотра серии срезов, окрашенных различными способами.

Предлагаемый способ окраски легко воспроизведен и не требует специальных приспособлений. Все используемые красители широко распространены и недороги. Качество получаемого изображения высокое, способ позволяет четко различать структурные элементы ткани и клетки в любых срезах.

Литература

1. Кузнецова А.И. Ускоренный метод окраски нервных клеток при фиксации мозговой ткани формалином // Журн. невропатол. и психиатр. 1955. Т.55. №9. С.699-701.
2. Локтева Е.Я. Быстрый метод окраски нервных клеток после формалиновой фиксации мозга (модификация методики Нисселя) //Арх. патол. 1957. Т.19. №8. С.83-86.
3. Powers M., Clark G. An evaluation of cresyl echt violet acetate as a Nissl stain // Stain Technol. 1955. V.30. №2. P.83-84.
4. Меркулов Г.А. Курс патологистической техники. Л.: Медгиз, 1961. С.162-171.

Информация об авторах:

Комиссарова Светлана Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
Адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8
Телефон: (499) 151-1721
E-mail: lrpp@mail.ru

Турыгина Светлана Анатольевна, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4000
E-mail: lorans77@yandex.ru

ИЗ ЖИЗНИ УНИВЕРСИТЕТА

Учебники и монографии

Стародубов В.И., Галанова Г.И. Методологические технологии и руководство по управлению качеством медицинской помощи. М.: ИД «Менеджер здравоохранения», 2011. 208 с.

В монографии изложены новые подходы по обеспечению контроля и оценки качества медицинской помощи. В первом разделе рассматриваются вопросы обеспечения качества медицинской помощи. Приведены исторические и современные аспекты развития этой проблемы в отечественном и зарубежном здравоохранении, отражены концептуальные направления, методологические основы и технологии обеспечения качества медицинской помощи. Во втором разделе рассматривается научная методология улучшения качества, основные принципы улучшения, специфика управления в системе здравоохранения, затраты и роль руководства в управлении качеством. При подготовке этого раздела были использованы материалы по управлению качеством в рамках приоритетного направления «Доступность качественной медицинской помощи» Комитета по здравоохранению Российской-американской межправительственной комиссии по экономическому и технологическому сотрудничеству. В третьем разделе монографии авторы приводят примеры собственного опыта внедрения системы управления и совершенствования качества в различные лечебно-профилактические учреждения Российской Федерации. Монография предназначена для организаторов здравоохранения различных уровней управления, сотрудников организаций, работающих в системе обязательного и добровольного медицинского страхования, практических врачей.

Электронно-микроскопические критерии дифференциальной диагностики врожденной миопатии центрального стержня у человека

П.А.Шаталов¹, В.С.Сухоруков^{1,2}, Д.А.Харламов¹, А.В.Брыдун¹, В.В.Глинкина², Д.В.Влодавец¹, И.С.Виноградская², В.Б.Суслов², Л.М.Лихачева²

¹Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
(директор — проф. А.Д.Царегородцев);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва
(и.о. ректора — проф. А.Г.Камкин)

В дифференциальной диагностике врожденных миопатий большое значение имеет морфологический анализ мышц. Однако не для всех нервно-мышечных заболеваний определены четкие диагностические критерии морфологических изменений. Целью исследования стал поиск электронно-микроскопических маркеров, эффективных для диагностики миопатии центрального стержня. Были исследованы мышечные биоптаты 56 пациентов в возрасте от 1 до 21 года с диагнозами: миопатия центрального стержня (24 больных), многостержневая миопатия (6 больных), саркотубулярная миопатия (10 больных), митохондриальная миопатия (16 больных). Использованы методы световой (в частности, гистохимические) и электронной микроскопии. Выявлены основные электронно-микроскопические характеристики, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики врожденных миопатий (центральностержневой, многостержневой, саркотубулярной), а также морфологические отличия этих заболеваний от митохондриальных миопатий.

Ключевые слова: врожденные миопатии, митохондриальные миопатии, мышечная биопсия, световая микроскопия, электронная микроскопия

Electron microscopic criteria for the congenital central core myopathy differential diagnostics in human

Р.А.Шаталов¹, В.С.Сухоруков^{1,2}, Д.А.Харламов¹, А.В.Брыдун¹, В.В.Глинкина², Д.В.Влодавец¹, И.С.Виноградская², В.Б.Суслов², Л.М.Лихачева²

¹Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery
(Director — Prof. A.D.Tsaregorodtsev);

²The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow
(Acting Rector — Prof. A.G.Kamkin)

Various methods of muscle biopsy morphological analysis are very important in the differential diagnostics of congenital myopathies. Not all neuromuscular diseases are identified by clear diagnostic criteria of morphological changes. The aim of this study was to search for electron microscopic markers, effective for the differential diagnosis of central core myopathy. Muscle biopsies were investigated in 56 patients aged from 1 to 21 years with diagnosis of central core myopathy (24 patients), multicore disease (6 patients), sarcotubular myopathy (10 patients), mitochondrial myopathy (16 patients). There were used methods of light (including histochemical) and electron microscopy. There were revealed basic electron-microscopic characteristics that could be used for differential diagnosis of congenital myopathies: central core, multicore and sarcotubular myopathies, as well as their morphological differences from mitochondrial myopathies.

Key words: congenital myopathy, mitochondrial myopathy, muscle biopsy, light microscopy, electron microscopy

Одной из наиболее распространенных групп наследственных болезней человека являются нервно-мышечные заболевания, среди которых особое место занимают врожденные «структурные» миопатии. Среди них первое место по частоте занимает врожден-

ная миопатия центрального стержня, вызванная мутацией гена рианодинового рецептора [1]. Рианодиновый receptor представляет собой кальциевый канал, расположенный в мембране эндоплазматического ретикулума и регулирующий выход из него кальция [2].

В скелетной мышечной ткани рианодиновый receptor расположен в мемbrane поперечных цистерн саркоплазматического ретикулума и связан с дигидропиридиновым рецептором на инвагинациях плазмалеммы в Т-трубочках. Сигнал, приходящий по сарколемме за счет этой связи, воздействует на саркоплазматический ретикулум, вызывая выброс кальция, необходимый для мышечного сокращения [2].

Для корреспонденции:

Сухоруков Владимир Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, профессор кафедры гистологии и эмбриологии лечебного факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон: (495) 483-4001

E-mail: vsukhorukov@inbox.ru

Статья поступила 15.06.2012, принятая к печати 19.09.2012

В основе патогенеза болезни центрального стержня, таким образом, лежат нарушения перераспределения ионов кальция в субмикроскопических зонах скелетно-мышечного волокна. Функционально эти нарушения выражаются в неспецифической картине миопатического симптомокомплекса (в случае раннего дебюта — симптомокомплекса «вязый ребенок»). Эта неспецифичность уже с первых работ, в которых было описано заболевание, потребовала активного поиска дифференциально-диагностических методов его четкого выявления. Одним из ключевых подходов к дифференциальной диагностике врожденной миопатии центрального стержня стал морфологический анализ биоптатов скелетной мышечной ткани. Важной особенностью мышечных волокон при этом является деление на центральную и периферическую зоны, которые различаются по своим гистохимическим характеристикам. При этом если периферические зоны по этим характеристикам принципиально не изменены, то в центральных областях мышечного волокна (миона) практически отсутствует активность большинства ферментов, что и приводит к появлению на светогистохимических препаратах феномена центрального стержня. Несмотря на успехи молекулярно-генетического объяснения этиологии этого заболевания, соответствующие методы диагностики до сих пор трудоемки, дороги и обладают низкой чувствительностью. Поэтому актуальность морфологической диагностики остается очень высокой.

Таким образом, основным дифференциально-диагностическим маркером заболевания является его светогистохимическая диагностика с выявлением активности различных, в первую очередь митохондриальных, ферментов. В то же время среди врожденных заболеваний, проявляющихся симптомокомплексом «вязый ребенок», встречаются такие, при которых светогистохимическая характеристика мышц может быть очень сходна с картиной центрального стержня. В первую очередь речь идет о заболеваниях, сопровождающихся количественными изменениями пупла митохондрий. К ним относятся как собственно митохондриальные миопатии, так и другие нервно-мышечные заболевания с компенсаторным увеличением количества этих органелл [1, 3]. При этом часто наблюдается увеличение количества митохондрий в периферических (субкарколеммальных) зонах, в результате чего эти участки обладают значительно большей энзиматической активностью по сравнению с центральными. Кроме того, существуют заболевания, патогенетически сходные с болезнью центрального стержня, но отличающиеся размерами и расположением зон со сниженной активностью ферментов — так называемые многостержневые миопатии, часто тоже дебютирующие с рождения. Во всех этих случаях светогистохимическая дифференциальная диагностика затруднена и требует расширения методических подходов, что наиболее эффективно при использовании электронной микроскопии. В то же время электронно-микроскопические (ультраструктурные)

критерии дифференциальной диагностики изучены крайне недостаточно [4], что актуализирует научный поиск этих критериев при перечисленных заболеваниях. Необходимо также найти электронно-микроскопические маркеры саркотубулярной врожденной миопатии, патогенез которой тоже связан с повреждением саркотубулярного ретикулума.

Цель настоящего исследования — поиск электронно-микроскопических маркеров, эффективных при дифференциальной диагностике врожденной миопатии центрального стержня, в частности, при отличии ее от многостержневой, саркотубулярной и митохондриальной миопатий.

Материалы и методы

Исследованы биоптаты скелетных (передних бедренных) мышц у 56 пациентов в возрасте от 1 до 21 года, с диагнозами «врожденная миопатия центрального стержня» (24 больных), «многостержневая миопатия» (6 больных), «саркотубулярная миопатия» (10 больных), «митохондриальная миопатия» (16 больных).

Морфологический анализ проведен с помощью следующих методов: световая микроскопия (окраска гематоксилином и эозином; гистохимическое выявление активности сукцинатдегидрогеназы по Нахласу с соавт. (1957) [5]) и электронная микроскопия. Для электронно-микроскопического исследования использовали материал, зафиксированный в глутаровом альдегиде и четырехокиси осмия и залитый в эпон-аралдитовую смесь смол. Исследование ультратонких срезов проводили на трансмиссионных электронных микроскопах JEOL JEM-100B и LEO 912 AB.

Результаты исследования и их обсуждение

При световой микроскопии на препаратах больных врожденной миопатией центрального стержня, окрашенных гематоксилином и эозином, никаких изменений, кроме умеренно выраженной миогенной атрофии, не выявлено, а при гистоферментативной оценке активности сукцинатдегидрогеназы были обнаружены типичные центральные зоны с отсутствием или значительным снижением активности ферmenta (рис. 1).

При электронно-микроскопическом анализе скелетно-мышечной ткани больных врожденной структурной миопатией центрального стержня были выявлены следующие основные варианты изменений ультраструктур: атрофические изменения пучков миофиламентов, очаги дезориентации миофиламентов, расщепление пучков миофиламентов, субкарколеммальная пролиферация митохондрий, признаки деструкции комплексов Т-трубочек и саркотубулярных цистерн (триад), гипертрофия митохондрий, вакуолизация и деструкция митохондрий и саркоплазматического ретикулума, повышение количества липидных и других включений. Изменения ультраструктур при этом заболеваниях очень полиморфны и затрагивают фактически все компоненты мышечного волокна (рис. 2).

Все эти изменения в разных сочетаниях могут быть представлены у одних и тех же больных. Нами были выделены 4 наиболее типичных таких сочетания (комплекса): комплекс изменений I характеризуется отсутствием грубых изменений. Комплекс изменений II — наличием очагов дезориентации, атрофии и расщепления миофиламентов, гипертрофии, вакуолизации и деструкции митохондрий, дезориентации и уплотнения триад, увеличения количества гликогена и липидов. Комплекс изменений III — атрофией пучков миофибрилл, их грубой дезориентацией с расширением цитозольных пространств между ними, заполненных мелкогранулярным материалом на фоне относительного уменьшения размеров и количества митохондрий. Комплекс изменений IV — регистрацией центрально расположенных очагов атрофии миофиламентов, иногда сопровождающихся их расщеплением и дезориентацией при отсутствии изменений митохондрий и других органелл.

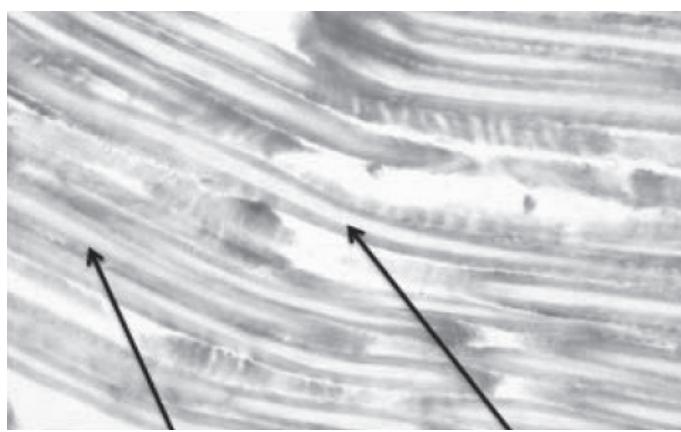


Рис. 1. Скелетная мышечная ткань пациента с врожденной миопатией центрального стержня (ув. 100). Возраст пациента — 21 год. Гистохимическое выявление активности сукцинатдегидрогеназы (по Нахласу с соавт., 1957) на криостатных срезах. Почти во всех продольно срезанных мышечных волокнах определяется полное отсутствие активности фермента в центральных зонах (стрелки)



Рис. 2. Электронограмма скелетной мышечной ткани пациента с врожденной миопатией центрального стержня (ув. 10000). Возраст пациента — 10 лет. Стрелками обозначены: 1 — вакуолизированная митохондрия; 2 — уплотненная триада

При проведении световой микроскопии на препаратах больных врожденной многостержневой миопатией, окрашенных гематоксилином и эозином, никаких изменений, кроме умеренно выраженной миогенной атрофии, не выявлялось. При гистохимическом определении активности сукцинатдегидрогеназы обнаруживались участки снижения энзиматической активности, но, в отличие от болезни центрального стержня, они не распространялись по всей длине мышечного волокна и характеризовались разным размером и расположением относительно сарколеммы.

При электронно-микроскопическом анализе мышц больных многостержневой миопатией были найдены относительно небольшие зоны, характеризующиеся расщеплением и атрофией пучков миофиламентов (вплоть до полного исчезновения их саркомерной организации) с частым умеренным увеличением количества липидных и гликогеновых включений (рис. 3). Кроме того, у этих больных отмечались участки субсарколеммальной пролиферации митохондрий. Комплексных ультраструктурных изменений, подобных таковым при миопатии центрального стержня, не было.

С помощью светового микроскопа на всех препаратах больных врожденной саркотубулярной миопатией не выявлялось никаких изменений, кроме умеренно выраженной миогенной атрофии.

При ультраструктурном анализе скелетно-мышечной ткани больных врожденной саркотубулярной миопатией было установлено, что основным изменением при этом заболевании является вакуолизация саркоплазматических цистерн разной степени выраженности; как правило, вакуолизированные структуры были упорядочены относительно Z-полосок (рис. 4). Кроме того, в некоторых субсарколеммальных участках наблюдались скопления относительно неизмененных митохондрий.

При проведении световой микроскопии у больных митохондриальными миопатиями на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, как прави-



Рис. 3. Электронограмма скелетной мышечной ткани пациента с врожденной многостержневой миопатией (ув. 20000). Возраст пациента — 3,5 года. Центральный участок электронограммы занимает зона «стержня», характеризующаяся атрофией и дезорганизацией миофиламентов и другими ультраструктурными изменениями

ло, была обнаружена миогенная атрофия различной степени выраженности, у части больных наблюдалось небольшое количество коагуляционных некрозов отдельных мышечных волокон без признаков фагоцитоза и лимфоцитарной инфильтрации. При гистохимическом выявлении активности сукцинатдегидрогеназы у 14 из 16 больных отмечались участки мышечных волокон с гетерогенным повышением активности фермента (феномен RRF — «рваные» красные волокна). Главным образом эти участки располагались субсарколеммально, а у некоторых больных — и в центральных зонах мышечного волокна.

При электронно-микроскопическом анализе у этих больных во всех участках мышечных волокон были выявлены следующие основные варианты изменений ультраструктур: увеличение количества митохондрий (особенно в субсарколеммальных зонах), появление необычно крупных, удлиненных или гантелиобразных форм митохондрий, наличие признаков деструкции митохондриальных крист или изменение плотности матрикса, присутствие липидных включений среди скоплений митохондрий, регистрация необычных включений в митохондриях (например, кристаллообразных), выраженная гибель митохондрий, наличие среди скоплений митохондрий вторичных лизосом, снижение количества митохондрий (рис. 5).

Усовершенствование гистохимических методик и технических деталей электронного микроскопа существенно улучшило понимание природы многих нервно-мышечных заболеваний. При врожденных структурных миопатиях встречаются четкие, легко отличимые морфологические особенности в скелетных мышцах. Каждое заболевание этой группы характеризуется рядом специфических морфологических признаков.

В основе патогенеза болезни центрального стержня лежат ультраструктурные изменения в центральных зонах скелетно-мышечных волокон, а также отсутствие в них функциональной активности, в первую очередь митохондриальных ферментов. Гистологические характеристики этих зон (стержней), не сходные с таковыми в периферических участках волокна, являются основным диагностическим критерием заболевания.

Анализ светомикроскопических препаратов с использованием техники гистоэнзимохимического выявления активности сукцинатдегидрогеназы подтверждает данные научной литературы [1–4] о том, что подобные исследования являются необходимыми при дифференциальной диагностике врожденных миопатий. При этом многие признаки, выявленные с помощью световой микроскопии при рассмотренных видах врожденных миопатий, являются очень сходными. Световая микроскопия при анализе мышечных биоптатов наших больных позволила исключить значительное число состояний, характеризующихся сходной клинической картиной: врожденные и прогрессирующие мышечные дистрофии, центральноядерные миопатии, немалиновую миопатию, миопатию с диспропорциями типов волокон и др.

В то же время светомикроскопический анализ не всегда позволяет различить между собой централь-

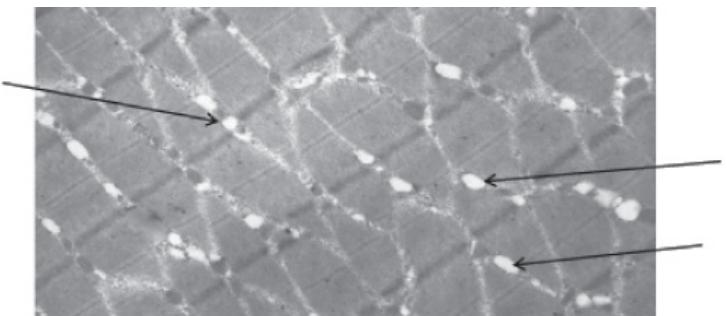


Рис. 4. Электронограмма скелетной мышечной ткани пациента с врожденной саркотубулярной миопатией (ув. 15000). Возраст пациента — 6 лет. Стрелками обозначена множественная вакуолизация элементов саркоплазматического ретикулума

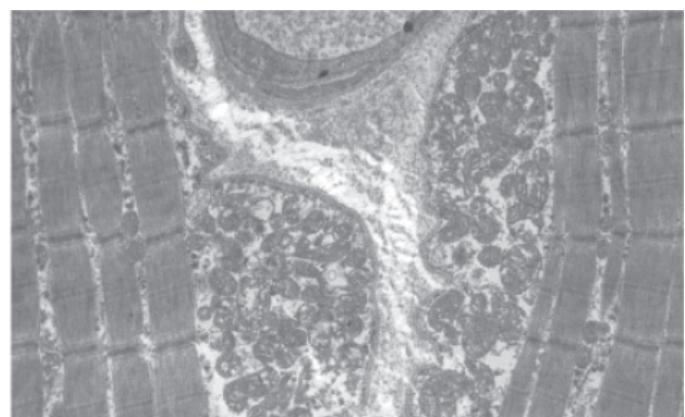


Рис. 5. Электронограмма скелетной мышечной ткани пациента с митохондриальной миопатией (ув. 15000). Возраст пациента — 11 лет. В центре электронограммы находятся два субсарколеммальных участка соседних мышечных волокон с аномальными скоплениями деструктивных митохондрий

ностержневую, многостержневую, саркотубулярную и митохондриальную миопатии. Так, имеющиеся при болезни центрального стержня участки со сниженной энзиматической активностью не всегда можно отличить от таковых при многостержневой миопатии. При митохондриальной миопатии периферические аномальные скопления митохондрий могут напоминать также стержневые изменения, что требует более тонкой дифференциальной диагностики. С этой целью нами была использована электронная микроскопия, позволившая детально оценить ультраструктурные особенности мышц при указанных заболеваниях и выявить специфические маркеры, значимые для дифференциальной диагностики. Кроме того, учитывая патогенез болезни центрального стержня, связанный с патологическими изменениями молекулярных каналов саркотубулярной системы, было проведено сравнение ультраструктуры мышц при этом заболевании и при врожденной саркотубулярной миопатии. Актуальность электронно-микроскопического изучения мышц при последнем заболевании связана еще и с тем, что светомикроскопический анализ не выявляет диагностически значимые признаки.

В результате сравнения электронно-микроскопической картины при указанных врожденных миопатиях были определены соответствующие диагностически значимые ультраструктурные критерии.

Так, при болезни центрального стержня были найдены различные сочетания локальных деструктивных изменений содержимого мышечного волокна. При этом изменения были как в фибрillлярном аппарате, так и в мембранных структурах, и характеризовались различной степенью выраженности: от нарушения ориентации миофибрил до деструкции саркомеров; от увеличения количества митохондрий до деструкции их и других мембранных структур в очагах поражений.

При многостержневой миопатии были выявлены относительно небольшие зоны с расщеплением и атрофией пучков миофиламентов (вплоть до полного исчезновения их саркомерной организации) с частым присутствием умеренного количества липидных и гликогеновых включений.

При саркотубулярной миопатии было определено, что основным изменением при этом заболевании является вакуолизация саркоплазматических цистерн разной степени выраженности; как правило, вакуолизированные структуры были упорядочены относительно Z-полосок. Такая патоморфологическая картина не наблюдалась при других рассмотренных врожденных миопатиях.

При сравнении ультраструктурных изменений при болезни центрального стержня и саркотубулярной миопатии выяснилось, что при последней ультраструктурные изменения в основном не затрагивают целостности мышечного волокна, и поражение связано с элементами саркоплазматического ретикулума. Характерной особенностью саркотубулярной миопатии является множественная везикуляция цистерн саркоплазматического ретикулума (в основном в районе Z-полосок).

При сравнении ультраструктурных изменений при болезни центрального стержня и митохондриальной миопатии было выявлено, что при последней ультраструктурные изменения затрагивают главным образом митохондрии. Наблюдаются множественные нарушения митохондрий, такие как гипертрофия, нарушение структуры крист и плотности матрикса. Вокруг патологически измененных митохондрий нередко определяется большое количество липидных включений, вторичных лизосом и скоплений гликогена. Принципиально важным признаком митохондриальных миопатий является распространенность этих изменений по всей мышечной ткани без образования гетерогенных в этом отношении локусов. Увеличение количества митохондрий имеет место у большинства больных как субсарколеммально, так и интермиофибрillлярно.

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают информативность электронной микроскопии при морфологической диагностике нервно-мышечных заболеваний. Несмотря на успехи в изучении многих из них с помощью световой микроскопии, некото-

рые нозологические формы, особенно относящиеся к врожденным и метаболическим миопатиям, требуют анализа мышечной ткани на уровне ультраструктур. Выявление с помощью электронного микроскопа определенных нами признаков может иметь решающее значение при дифференциальной диагностике врожденных нервно-мышечных заболеваний.

Работа проведена при поддержке Совета по грантам Президента РФ, грант № МК-4236.2011.7.

Литература

- Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Врожденные миопатии. М.: ООО Пресс-Арт, 2010. 155 с.
- Мельников К.Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран // Психофармакол. и биол. наркол. 2006. Т.6. №1-2. С.1139–1151.
- Sukhorukov V.S. Quantitative Alterations in Mitochondria: Adaptation Contra Violation // Adaptation Biology and Medicine / Ed. by P.Wang, C.-H.Kuo, N.Nakeda, P.K.Singal. New Delhi, India: Narosa Publishing House Pvt. Ltd, 2011. V.6. P.77–89.
- Jungbluth H., Sewry C.A., Muntoni F. Core myopathies // Semin Pediatr Neurol. 2011. V.18. P.239–249.
- Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Пер. с англ. Под ред. В.В.Португалова. М.: ИИЛ, 1962. 963 с.

Информация об авторах:

Шаталов Петр Алексеевич, научный сотрудник НИЛ общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон: (495) 483-4001

Харламов Дмитрий Алексеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и эпилептологии, руководитель Детского научно-практического центра нервно-мышечной патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон: (495) 487-5508

Брыдун Анатолий Васильевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон: (495) 483-4001

Глинкина Валерия Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4083

Владавец Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения психоневрологии и эпилептологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон: (495) 487-5508

Виноградская Ирина Сергеевна, заведующая учебной лабораторией кафедры гистологии и эмбриологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4083

Суслов Владимир Борисович, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429

Лихачева Лидия Михайловна, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429

Влияние комплексных бактериальных препаратов на оксидантные функции полиморфно-ядерных лейкоцитов крови доноров

Е.А.Усанова¹, С.В.Чаусова¹, О.Ю.Филатов², О.В.Красюк², Б.А.Ефимов³, Ю.В.Балякин¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра общей патологии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.В.Балякин);

²Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра патофизиологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. И.Ю.Малышев);

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра микробиологии и вирусологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Л.И.Кафарская)

В статье оценивали праймирующее действие комплексных препаратов антигенов *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* на полиморфно-ядерные лейкоциты по изменению люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции крови доноров. Было показано, что бактериальные антигены обоих микроорганизмов стимулируют оксидантные функции лейкоцитов.

Ключевые слова: полиморфно-ядерные лейкоциты, хемилюминесценция, прайминг, бактериальные антигены

The influence of complex bacterial preparations on oxidant functions of polymorphonuclear leukocytes of donors' blood

Е.А.Usanova¹, С.В.Chausova¹, О.Ю.Filatov², О.В.Krasyuk², Б.А.Efimov³, Yu.В.Balyakin¹

¹The Russian National Research Medical University, Department of General Pathology of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.V.Balyakin);

²Moscow State Medical and Dental University, Department of Pathophysiology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.Yu.Malyshev);

³The Russian National Research Medical University, Department of Microbiology and Virusology of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. L.I.Kafarskaya)

In this article there was estimated a priming effect of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* at the polymorphonuclear leukocytes by measuring luminal- and lucigenin amplified chemiluminescence of donors' blood. It was shown that bacterial antigens of both microorganisms stimulated oxidant functions of leukocytes.

Key words: polymorphonuclear leukocytes, chemiluminescence, priming, bacterial antigens

В настоящее время прайминг, или предстимуляция, рассматривается как один из возможных вариантов регуляции оксидантных функций полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЛ). Суть данного эффекта состоит в том, что действие праймирующего стимула на клетку не приводит к ее непосредственной активации, а вызывает развитие повышенной функциональ-

ной готовности клетки, что, в свою очередь, влечет за собой усиление интенсивности ответа на последующее добавление этого же или другого стимулятора [1–3]. На сегодняшний день известно много праймирующих агентов: различные физические факторы, химические вещества, препараты цитокинов, миелопептиды, микроорганизмы и их компоненты [3–5]. В ряде работ исследовали праймирующее действие бактерий или их антигенов на фагоцитарную активность ПМЛ крови *in vitro* при различных инфекционных заболеваниях и у здоровых людей [6]. Однако чаще всего это было воздействие каким-то одним выделенным компонентом бактерий, являющимся патоген-ассоциированным молекулярным паттерном

Для корреспонденции:

Усанова Елена Алексеевна, ассистент кафедры общей патологии медико-биологического факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-8764
E-mail: usanova.alena@bk.ru

Статья поступила 06.12.2011, принята к печати 19.09.2012

данного микроорганизма, — липополисахаридами, пептидогликанами либо выделенными ими токсинами [7, 8]. В организме же при воспалении бактериипускают в ход все свои факторы патогенности, инвазии, токсины, выделяют продукты жизнедеятельности. Именно поэтому в данной работе была смоделирована *in vitro* ситуация, схожая с той, которая создается в крови здорового человека (*in vivo*) при попадании микроорганизма и возникновении воспалительного процесса. Для этого в качестве праймирующего стимула использовали комплексные бактериальные препараты, состоящие из инактивированных цельных микроорганизмов, их разрушенных компонентов, обладающих антигенными свойствами, и выделенных ими продуктов жизнедеятельности. Как известно, *Staphylococcus aureus* — наиболее частый возбудитель пиогенных инфекций кожи; этот микроорганизм может вызывать поражения внутренних органов, осложнять течение многих воспалительных заболеваний, возбудителем которых не является, приводить к генерализации воспалительного процесса вплоть до развития сепсиса. *Klebsiella pneumoniae* — частый возбудитель воспалительных заболеваний внутренних органов (пневмоний, бронхитов, пиелонефритов); этот микроорганизм способствует развитию гнойных осложнений при различных деструктивных процессах в брюшной полости, например при панкреатитах, холециститах.

В свете всего сказанного целью исследования было изучение праймирующего действия комплекса антигенов *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* на ПМЛ периферической крови здоровых доноров.

Материалы и методы

Для исследования использовали венозную кровь 19 практически здоровых лиц в возрасте от 22 до 40 лет, не болевших острыми воспалительными заболеваниями в течение 3 нед до срока проведения испытания. Кровь забирали с помощью венепункции утром натощак. В качестве антикоагуланта применяли гепарин (50 ЕД/мл). Во взятых образцах крови непосредственно перед проведением исследования производили подсчет лейкоцитарной формулы с определением количества и жизнеспособности ПМЛ.

Препараты бактериальных антигенов получали путем приготовления бактериальных комплексов на целлофановом диске по методу В.Н.Федосеевой и В.А.Камышевой [9]. Полученные маточные суспензии представляли собой комплексные бактериальные препараты, содержащие 10^9 микробных клеток на 1 мл суспензии, фрагменты бактериальных стенок, продукты жизнедеятельности бактерий, антигены, ферменты и токсины данного вида микроорганизма.

Для изучения эффекта прайминга из взятых образцов крови отбирали объемы, содержащие 10^6 ПМЛ, и доводили их до 1 мл раствором Хенкса (рН 7,45). Затем к полученным образцам добавляли 0,01 мл препаратов антигенов *Staphylococcus aureus*

или *Klebsiella pneumoniae* в различных разведениях (от 5×10^6 до 1000×10^6 микробных клеток на 1 мл суспензии). В контрольные пробы вместо препарата антигенов добавляли аналогичный объем физиологического раствора. Все пробы инкубировали в течение 60 мин при 37 °C в режиме постоянного перемешивания. Жизнеспособность ПМЛ за время инкубации существенно не изменялась.

После инкубации проводили измерение интенсивности хемиллюминесценции (ХЛ) проб на 36-кюветном биохемиллюминесцентном анализаторе БЛМ 3606-01 (г. Красноярск), сигнал от которого поступал на персональный компьютер и анализировался с помощью программы BLM-Obrab (г. Красноярск). В качестве активаторов свечения использовали люминол (для регистрации интенсивности ХЛ, отражающей суммарную выработку всех активных форм кислорода) и люцигенин (для регистрации интенсивности ХЛ, отражающей выработку супероксидного анион-радикала O_2^- [10–13]. В кювету хемиллюминометра вносили 0,7 мл пробы с ПМЛ, подвергнутыми инкубации с праймирующим агентом, и 0,15 мл активатора (2×10^{-3} M, Sigma, США). После регистрации спонтанной ХЛ добавляли стимулятор клеток — 0,15 мл сульфата бария (2 мг/мл) — и регистрировали стимулированную ХЛ.

С помощью компьютерной программы определяли следующие параметры ХЛ: интенсивность спонтанной ХЛ; интенсивность максимальной ХЛ; время достижения максимальной вспышки ХЛ; интенсивность стимулированной ХЛ, равной разнице между максимальной и спонтанной ХЛ; светосумму ХЛ за период времени достижения максимального свечения. Для оценки эффекта прайминга вычисляли два показателя: индекс прайминга (ИП), равный отношению интенсивности стимулированной ХЛ опытной пробы (праймированной комплексным препаратом антигенов) к интенсивности стимулированной ХЛ контрольной пробы, и показатель отношения светосумм ХЛ опытной и контрольной проб, который обозначали как индекс светосумм (ИС).

Обработку результатов проводили общепринятыми статистическими методами с применением пакета программ «Statistica» (версия 5.0.). Для каждой группы экспериментов вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (t). Для сравнения средних использовали параметрический *t*-критерий (критерий Стьюдента). На рисунках результаты представлены в виде $M \pm t$. Для оценки связи между ИП и ИС определяли коэффициент корреляции Пирсона (r) и оценивали его достоверность.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 показано влияние препарата антигенов *Staphylococcus aureus* на ИП в зависимости от используемого активатора свечения — люминола или люцигенина. В обоих случаях получена обратная зависимость величины ИП от концентрации антигенов

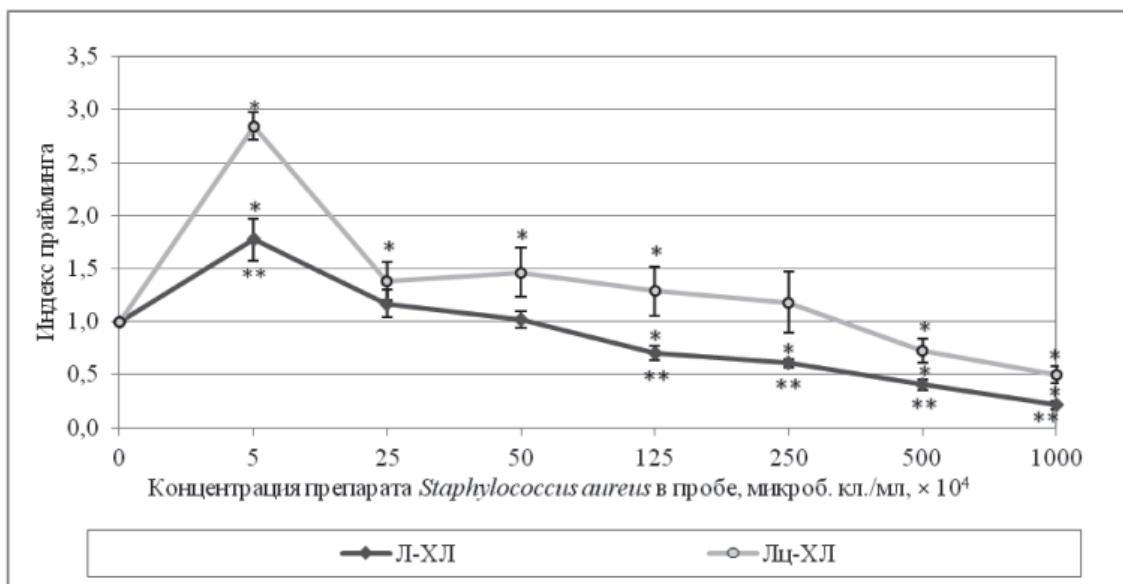


Рис. 1. Влияние комплексного препарата *Staphylococcus aureus* на индекс прайминга ПМЛ, рассчитанный по интенсивности стимулированной хемилюминесценции крови доноров. * — $p < 0,05$ относительно контроля; ** — $p < 0,05$ относительно аналогичной точки на кривой Лц-ХЛ

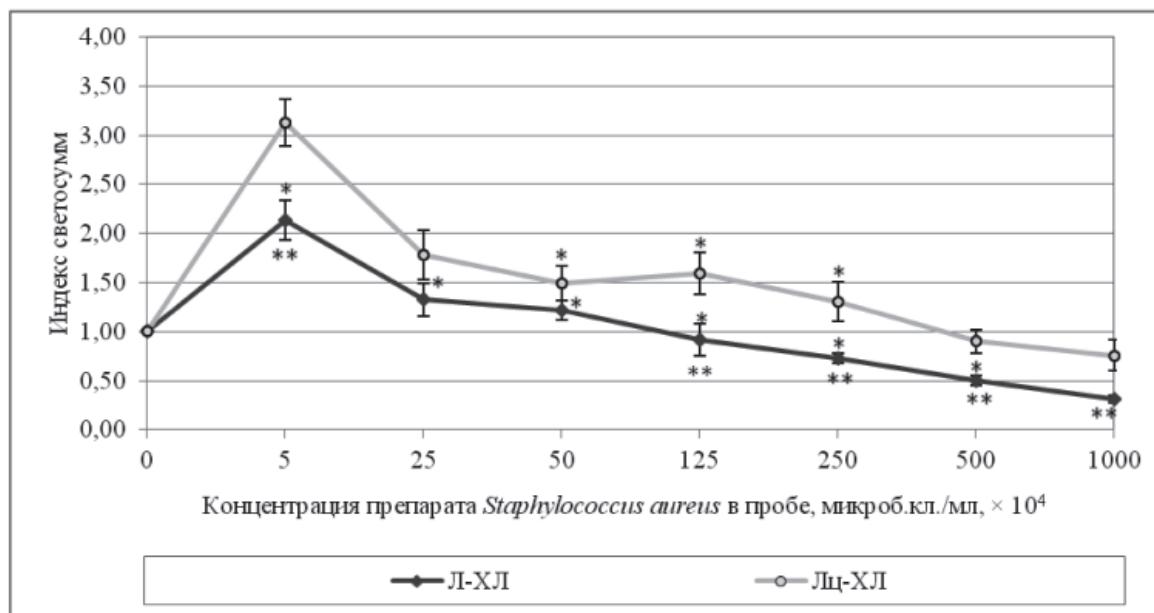


Рис. 2. Влияние комплексного препарата *Staphylococcus aureus* на индекс светосумм ПМЛ. * — $p < 0,05$ относительно контроля; ** — $p < 0,05$ относительно аналогичной точки на кривой Лц-ХЛ

Staphylococcus aureus. При наименьшей исследуемой концентрации — 5×10^4 микробных клеток/мл — был обнаружен наибольший эффект прайминга при регистрации обоих типов свечения: в случае люцигенин-зависимой ХЛ (Лц-ХЛ) ИП составил 2,8, в случае люминолзависимой ХЛ (Л-ХЛ) — 1,8. В диапазоне концентраций 25×10^4 — 125×10^4 микробных клеток/мл стимулирующее влияние препарата на ПМЛ было обнаружено при регистрации Лц-ХЛ, однако при регистрации Л-ХЛ ИП не отличался от контроля. Высокие концентрации препарата антигенов (500×10^4 , 1000×10^4 микробных клеток/мл) вызывали снижение ИП более чем на 50% относительно контроля при

регистрации Л-ХЛ и более чем на 35% при измерении Лц-ХЛ. Для уточнения полученных данных были рассчитаны ИС (рис. 2), а затем определены коэффициенты корреляции между ИП и ИС для обоих типов свечения. Была найдена сильная положительная корреляция между ИП и ИС: в случае использования люминола $r = 0,99$, при использовании люцигенина $r = 0,97$; $p < 0,05$.

Как видно из рис. 1 и 2, при концентрации препарата антигенов *Staphylococcus aureus* 5×10^4 микробных клеток/мл происходит предстимуляция НАДФН-оксидазной и миелопероксидазной реакций кислородозависимого метаболизма ПМЛ. Однако влияние

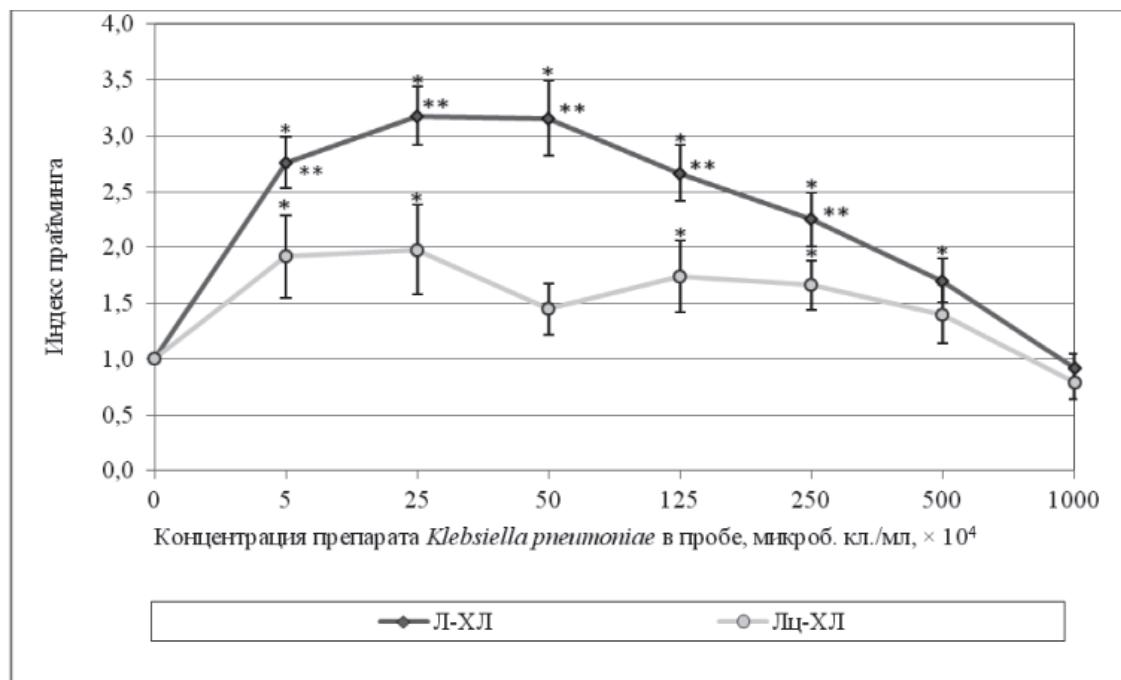


Рис. 3. Влияние комплексного препарата *Klebsiella pneumoniae* на индекс прайминга ПМЛ, рассчитанный по интенсивности стимулированной хемилюминесценции крови доноров. * — $p < 0,05$ относительно контроля; ** — $p < 0,05$ относительно аналогичной точки на кривой Лц-ХЛ

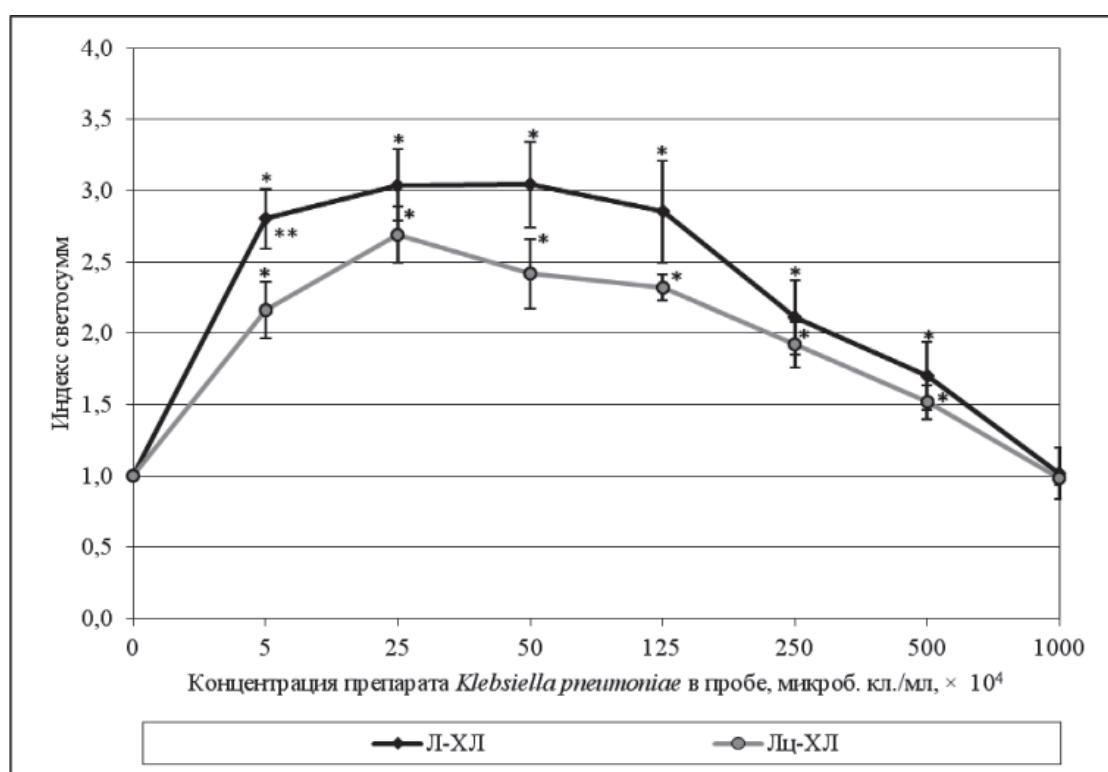


Рис. 4. Влияние комплексного препарата *Klebsiella pneumoniae* на индекс светосумм ПМЛ.
* — $p < 0,05$ относительно контроля; ** — $p < 0,05$ относительно аналогичной точки на кривой Лц-ХЛ

данного препарата на активность НАДФН-оксидазы выражено в большей степени. Угнетение Л-ХЛ и Лц-ХЛ под действием высоких концентраций препарата *Staphylococcus aureus* можно объяснить тем, что за время инкубации часть лейкоцитов, присутствующих в пробе, уже активируется и расходует свой

функциональный потенциал к моменту добавления сульфата бария.

На рис. 3 представлено влияние препарата антигенов *Klebsiella pneumoniae* на ИП ПМЛ крови доноров. Эффект прайминга наблюдали при использовании обоих активаторов свечения в широком диапазоне

концентраций препарата (от 5×10^4 до 500×10^4 микробных клеток/мл). Праймирующий эффект отсутствовал только при самой высокой концентрации препарата антигенов (1000×10^4 микробных клеток/мл). Были также рассчитаны ИС (рис. 4) и определены коэффициенты корреляции между ИП и ИС для обоих типов свечения. Была найдена положительная корреляция между ИП и ИС: в случае использования люминола $r = 0,99$, при использовании люцигенина $r = 0,85$; $p < 0,05$.

На основании полученных данных можно утверждать о предстимулирующем влиянии препарата *Klebsiella pneumonia* на работу как миелопероксидазы, так и НАДФН-оксидазы, причем предстимуляция миелопероксидазы более выражена. Это подтверждают данные литературы о том, что липополисахарид *Klebsiella pneumonia* стимулирует работу миелопероксидазы лейкоцитов [14].

Проведенные исследования показали, что использованные препараты бактериальных антигенов *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* оказывают праймирующее влияние на кислородозависимый метаболизм ПМЛ. Можно предположить, что прайминг ПМЛ запускается посредством контакта патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) микроорганизмов с соответствующими им рецепторами лейкоцитов (Toll-like receptors), в результате чего реализуются процессы, ведущие к увеличению функционального потенциала ПМЛ. Полученные нами данные также показывают, что препараты антигенов этих двух видов микроорганизмов по-разному влияют на ферментные системы окислительного метаболизма ПМЛ крови. Возможно, это влияние обусловлено различными механизмами прайминга клеток. По меньшей мере, можно связать разницу в характере синтеза активных форм кислорода ПМЛ с активацией разных типов рецепторов, например с активацией TLR2, распознающих пептидогликаны *Staphylococcus aureus*, и TLR4, связывающих липополисахарид *Klebsiella pneumoniae*.

Выводы

1. При воздействии антигенов *Staphylococcus aureus* или *Klebsiella pneumoniae* выявлено их дозозависимое влияние на стимулированную хемилюминесценцию крови доноров.

2. Эффект прайминга ПМЛ обнаружен при воздействии комплексов антигенов обоих микроорганизмов.

3. Во время прайминга при воздействии препаратов антигенов *Staphylococcus aureus* или *Klebsiella pneumoniae* в ПМЛ подготавливаются условия для последующей более выраженной активации их ферментных систем окислительного метаболизма.

Литература

1. Маянский А.Н. НАДФН-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция // Цитокины и воспаление. 2007. Т.6. №3. С.3-13.
2. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Клеточные механизмы прайминга и активация фагоцитов // Успехи соврем. биол. 1999. Т.119. №5. С. 462-475.
3. Тутелян А.В., Клебанов Г.И. Прайминг фагоцитов и его применение в системе оценки специфической активности иммунорегуляторных соединений // Иммунология. 2004. Т.25. №1. С.14-16.
4. Горудко И.В., Вахрушева Т.В., Мухортова А.В. и др. Праймирующее влияние галогенированных фосфолипидов на функциональные ответы нейтрофилов человека // Биол. мембранны. 2010. Т.27. №4. С. 314-324.
5. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н. Влияние миелопептидов на функционирование нейтрофильных гранулоцитов // Аллергол. и иммунол. 2005. Т.6. №1. С.70-80.
6. Грачева Т.А. Способ диагностики специфической сенсибилизации организма человека к бактериальным антигенам по показателям хемилюминесцентного свечения нейтрофилов // Иммунология. 2007. Т.28. №5. С.297-299.
7. Marsha A. Protein A activates membrane bound multicomponents enzyme complex NADPH-oxidase in human neutrophils // Immunopharm. and Immunotox. 1999. V.21. №4. P.683-694.
8. Ruchaud-Sparagano M.-H., Ruivenkamp C.A. et al. Differential effects of bacterial lipopolysaccharides upon neutrophil function // FEBS Lett. 1998. V.430. №3. P.363-369.
9. Федосеева В.Н., Камышева В.А. Способ получения бактериальных аллергенов. Патент № 2183970. Рег. Гос. реестр изобретений РФ 27.06.2002. Заявка № 2001102725 от 31.01.2001.
10. McPhail L., Clayton C.C. Role NADPH-oxidase of human polymorphonuclear leukocytes // J. Biol. Chem. 1984. V.72. №1. P.192-197.
11. Morel F., Doussiere J., Vignais P.V. The superoxide-generating oxidase in phagocytic cells. Physiologic, molecular and pathological aspects // Eur. J. Biochem. 1991. V.202. №3. P.523-546.
12. Грачева Т.А. Совершенствование хемилюминесцентного метода исследования функциональной активности фагоцитирующих клеток // Клин. лаб. диагностика. 2008. №2. С.54-55.
13. Зенков Н.К. Практические замечания по регистрации хемилюминесценции фагоцитирующих клеток // Бюл. СО АМН СССР. 1990. №2. С.72-77.
14. Umeh O., Berkowitz L. Klebsiella infections [Electronic resource] // Medscape Reference [Official website]. Aug 31, 2011. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/219907-overview#a0104> (accessed: 05.12.2011).

Информация об авторах:

Чаусова Светлана Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей патологии медико-биологического факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-8764
E-mail: svetlana_chau@mail.ru

Филатов Олег Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 105275, Москва, ул. Бориса Жигулевского, 23/1
Телефон: (495) 365-0325
E-mail: helge@bk.ru

Красюк Ольга Владимировна, ассистент кафедры патофизиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Адрес: 105275, Москва, ул. Бориса Жигулевского, 23/1
Телефон: (495) 365-0525
E-mail: iybolit@rambler.ru

Ефимов Борис Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1774
E-mail: efimov_ba@mail.ru

Балякин Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии медико-биологического факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-3521
E-mail: dekmfb@rsmu.ru

Синтез и антиоксидантные свойства некоторых производных фуллерена C₆₀

В.А.Иоутси¹, С.А.Соколов^{2,3}, О.О.Семивражская², М.Г.Апенова², Н.М.Белов², С.В.Ковалев³, В.Е.Шевченко³, В.В.Негребецкий¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра химии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. В.В.Негребецкий);

²Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, кафедра физической химии химического факультета (зав. кафедрой – акад. РАН, проф. В.В.Лунин);

³Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Научно-исследовательский институт канцерогенеза, Москва (директор – проф. Б.П.Копнин)

Исследование посвящено получению четырех новых производных фуллерена C₆₀ и изучению их антиоксидантной активности. Были разработаны два новых метода синтеза производных фуллеропирролидина. Строение всех соединений подтверждено методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса и инфракрасной спектроскопии, масс-спектрометрии с лазерной десорбцией/ионизацией и масс-спектрометрии высокого разрешения. Антиоксидантные свойства были изучены путем определения и оценки перекисного числа с использованием стандартной методики.

Ключевые слова: фуллеропирролидины, циклоприсоединение, антиоксидантная активность

Synthesis and antioxidative properties of some fullerene C₆₀ derivatives

V.A.Ioutsu¹, S.A.Sokolov^{2,3}, O.O.Semivrazhskaya², M.G.Apenova², N.M.Belov², S.V.Kovalev³, V.E.Shevchenko³, V.V.Negrebetsky¹

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Chemistry of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. V.V.Negrebetsky);

²M.V.Lomonosov Moscow State University, Department of Physical Chemistry of Chemical Faculty (Head of the Department – Acad. of RAS, Prof. V.V.Lunin);

³N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, Scientific Research Institute of Cancerogenesis, Moscow (Director – Prof. B.P.Kopnin)

Synthesis and investigation of the antioxidative properties of four new fullerene C₆₀ derivatives are reported. Two new synthetic procedures of the fulleropyrrolidine derivatives preparation were developed. All structures were confirmed by means of nuclear magnetic resonance spectroscopy and infrared spectroscopy, mass-spectrometry with laser desorption/ionization and high-resolution mass-spectrometry. Antioxidative properties were investigated by determination of peroxide number using the standard procedure.

Key words: fulleropyrrolidines, cycloaddition, antioxidant activity

Способность ряда производных фуллеренов ингибировать ВИЧ-1 протеазу положило начало их изучению в медицинском направлении [1, 2]. Позже было установлено, что некоторые фуллереновые соединения проявляют антимикробную [3] и антиоксидантную [4] активности. Наличие у фуллеренов системы напряженных двойных связей обуславливает

способность их молекул реагировать с частицами radicalной природы. Присоединение аддендов меняет гибридизацию несущих их атомов углерода сферы, в результате чего происходит изменение геометрии связей с их участием и, как следствие, — снятие стерического напряжения.

В настоящее время наиболее обширный ряд производных фуллерена C₆₀ представлен классом фуллеропирролидинов. Это обусловлено легкостью их получения и возможностью введения различных заместителей в пирролидиновый цикл. Данная возможность открывает пути к синтезу производных фуллеренов с тонким контролем их свойств.

До недавнего времени основным считался метод синтеза замещенных фуллеропирролидинов, предло-

Для корреспонденции:

Иоутси Виталий Алексеевич, аспирант кафедры химии лечебного факультета Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-1100

E-mail: vitalik_org@mail.ru

Статья поступила 23.05.2012, принята к печати 19.09.2012

женный М.Прато в 1993 г. [5]. Он состоит в 1,3-диполярном циклоприсоединении к фуллереновой сфере азометинилидов, которые генерируют термическим декарбоксилированием иммониевых солей, образующихся при реакции карбонильных соединений и N-метилглицина (саркозина). Существенный недостаток рассматриваемого метода — низкий выход конечного продукта и длительное время синтеза.

Установлена возможность использования в подобных процессах N-незамещенных α -аминокислот, например аланина, фенилаланина, валина и им по-добных, приводящих к 2,5-дизамещенным фуллеропирролидинам в виде смеси двух диастереомеров [6].

Дальнейшее изучение процессов 1,3-диполярного циклоприсоединения к фуллерену привело к разработке металл-катализитических процессов. В них также имеет место образование азометинилидов, но под действием катализаторов на основе солей и комплексов различных металлов. Так, в работе [7] генерирование азометинилидов проводили из иминов, полученных взаимодействием эфиров α -аминокислот с альдегидами, под действием перхлората лития и основания. В результате был получен ряд эфиров замещенной фуллеропирролидин-2-карбоновой кислоты (фуллеропролина) с высокими выходами в виде двух диастереомеров с преобладанием цис-изомера.

В работе [8] был осуществлен синтез эфиров 5-замещенного фуллеропролина аналогичным способом, но с использованием вместо перхлората лития комплексов серебра и меди с хиральными лигандами. Этим методом селективно с высокими выходами были получены индивидуальные энантиомеры.

Таким образом, в настоящее время существуют надежные методы синтеза производных фуллеропирролидина с различными заместителями в боковой цепи.

Целью исследования стал синтез производных фуллеропирролидинов с различными заместителями в боковой цепи и разным количеством фуллереновых сфер в молекуле, а также изучение их антиоксидантных свойств.

Материалы и методы

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ¹H и ¹³C были получены на спектрометре «Avance 600» (Bruker, Германия) с рабочими частотами 600 и 150 МГц соответственно. В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан. Инфракрасные (ИК) спектры были зарегистрированы на приборе «Tensor 27» (Bruker) в пластинках из KBr и на приставке нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Масс-спектры высокого разрешения были получены на приборе «LTQ Orbitrap XL» (Thermo Scientific, США), а масс-спектры матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) — на приборе «Autoflex-II» (Bruker), в качестве матрицы использовали 2-транс-[3-(4-трет-бутилфенил)-2-метил-2-пропенилиден]малонодинитрил (ДЦТБ).

1. Синтез этилового эфира N-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензилиден)глицина. К раствору 0,298 г (2,14 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина в 10 мл хлористого метиlena при перемешивании добавляли 0,357 мл (2,56 ммоль) триэтиламина, 0,5 г (2,14 ммоль) 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегида и 40 мг сульфата магния. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Осушитель отделяли с помощью фильтра Шота. Полученный имин далее использовали без выделения и дополнительной очистки.

2. Синтез этилового эфира 5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-3,4-фуллеропролина. К раствору 100 мг (0,14 ммоль) фуллерена C₆₀ в 125 мл толуола добавляли 0,17 ммоль ранее полученного имина, 10 мг бис(трифенилfosфин)никельдихлорида и 25 мкл (0,17 ммоль) триэтиламина. Смесь кипятили 5 ч с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. Протекание реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), элюент — толуол-этилацетат в соотношении 5:1. По окончании кипячения цвет раствора имел коричневую окраску. Продукт выделяли методом флеш-хроматографии (элюент — толуол, а затем толуол-этилацетат в соотношении 5:1). Выход — 72 мг (50%). Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), толуол, 1 мл/мин: t_r — 3,63 мин (транс-изомер) и 3,88 мин (цис-изомер). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 8,00 (2H, с, NH), 7,66 (2H, с, Ar), 6,47 (H, с, CHAr-транс), 5,79 (H, с, CHAr-цис), 5,23 (H, с, CHCOO-транс), 5,03 (H, с, CHCOO-цис), 4,54–4,49 (2H, м, CH₂-транс), 4,39–4,34 (2H, м, CH₂-цис), 1,41 (18H, с, t-Bu), 1,33–1,30 (3H, т, J = 7,2, CH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения (nanoESI): МН⁺, найдено m/z 1040,2218, рассчитано 1040,2220 для C₇₉H₃₀NO₃.

3. Синтез N-ацетил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-3,4-фуллеропролина (образец 1). К раствору 72 мг этилового эфира 5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-3,4-фуллеропролина в 30 мл толуола добавляли 50 мкл (0,7 ммоль) ацетилхлорида и 98 мкл (0,7 ммоль) триэтиламина. Смесь кипятили 1 ч с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ (толуол-этилацетат, 5:1). Изомеры этилового эфира N-ацетил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-3,4-фуллеропролина выделяли методом флеш-хроматографии с использованием в качестве элюента смеси толуола и этилацетата в соотношении 5:1. Выход — 71 мг (95%). ВЭЖХ, толуол, 1 мл/мин: t_r — 4,88 мин (транс-изомер) и 5,49 мин (цис-изомер). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 8,04 (2H, с, Ar), 7,58 (1H, с, OH), 6,82 (H, с, CHAr-транс), 6,71 (H, с, CHAr-цис), 6,46 (H, с, CHCOO-транс), 5,30 (H, с, CHCOO-цис), 4,51–4,45 (2H, м, CH₂-транс), 4,42–4,38

(2H, м, CH_2 -цис), 2,30 (3H, с, COCH_3 -транс), 2,20 (3H, с, COCH_3 -цис), 1,46 (18H, с, *t*-Ви-цис), 1,40 (18H, с, *t*-Ви-транс), 1,29–1,26 (3H, т, $J = 7,2$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 172,01 (COCH_3), 169,59 (COO), 154,58, 154,07, 153,89, 147,61, 146,53, 146,45, 146,37, 146,30, 146,20, 146,11, 145,98, 145,78, 145,71, 145,66, 145,51, 145,40, 145,32, 145,30, 145,25, 145,18, 145,09, 144,62, 144,55, 144,52, 144,49, 144,43, 142,73, 142,65, 142,27, 142,22, 142,16, 142,13, 142,09, 141,96, 141,76, 141,71, 141,63, 141,38, 140,37, 140,28, 140,12, 139,56, 138,98, 139,89, 136,96 (sp^2 -C C_{60}), 130,28 (*n*-Ar), 129,06 (*m*-Ar), 128,25 (1-Ar), 125 (*o*-Ar), 82,84 (CM_3), 75,82 (CHAR), 75,34 (CHCOO), 73,42 (sp^3 -C C_{60}), 73,00 (sp^3 -C C_{60}), 61,96 (CH_2), 30,45 (*t*-Bu), 24,05 (COCH_3), 12,24 (CH_2CH_3). Масс-спектр высокого разрешения (nanoESI): MH^+ , найдено m/z 1082,2406, рассчитано 1082,2325 для $\text{C}_{81}\text{H}_{31}\text{NO}_4$.

4. Синтез хлорметилтриметилсилана. В двухгорной колбе емкостью 250 мл готовили 100 мл раствора метилмагнийиодида из 2 г магния и 5,3 мл метилиодида в диэтиловом эфире. К полученному реактиву Гриньара добавляли по каплям 13 мл хлорметилдиметилхлорсилана. Полученную смесь кипятили 8 ч, затем раствор фильтровали, эфир упаривали, а остаток перегоняли при атмосферном давлении. $T_{\text{кип}} = 98$ °С. Выход — 5,1 мл (50%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2,77 (2H, с, CH_2Cl), 0,13 (9H, с, CH_3). Спектр ИК (НПВО, ν , см $^{-1}$): 2960, 2928, 2901, 2869, 1395, 1250, 1176, 1119, 841, 758, 698, 640.

5. Синтез триметилсиламина. Смесь 5,1 мл (0,042 моль) хлорметилтриметилсилана в 10 мл диметилформамида и 3,5 г (0,054 моль) азида натрия перемешивали при 60 °С в течение 8 ч. Затем к смеси добавляли 14 г (0,054 моль) трифенилfosфина и 2 мл воды, после чего ее подвергали перегонке. $T_{\text{кип}} = 92$ °С. Выход — 2,8 мл (50%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2,09 (2H, с, CH_2N), 1,42 (2H, уш.с, NH_2), -0,04 (9H, с, CH_3). Спектр ИК (НПВО, ν , см $^{-1}$): 2973, 1460, 1066, 907, 859, 841, 659.

6. Синтез (N-бензилиден)триметилсиламина. Смесь 0,5 мл триметилсиламина и 0,38 мл бензальдегида в 10 мл хлористого метилена перемешивали в присутствии 0,8 г безводного сульфата магния в течение суток. Полученную суспензию фильтровали, а фильтрат упаривали досуха. Выход — 0,78 мл (95%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 8,15 (1H, уш.с, $\text{HC} = \text{N}$), 7,70 (2H, дд, $J_1 = 1,83$, $J_2 = 7,52$, Ar-орт), 7,39 (3H, м, Ar), 3,43 (2H, д, $J_{\text{HH}} = 1,10$, CH_2), 0,09 (9H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 158,08 (C = N), 136,97 (Ar-1), 129,78 (Ar-пара), 128,52 (Ar-орт), 127,49 (Ar-мета), 54,63 (CH_2), -2,61 (CH_3). Спектр ИК (НПВО, ν , см $^{-1}$): 3062, 3026, 2955, 2896, 2834, 2788, 1633, 1450, 1416, 1247, 838, 748, 692. Масс-спектр высокого раз-

решения (nanoESI): MH^+ , найдено m/z 192,1194, рассчитано 192,1203 для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NSi}$.

7. Синтез 2-фенилфуллеропирролидина.

Раствор 100 мг (0,14 ммоль) фуллерена C_{60} , 35 мг (0,18 ммоль) (N-бензилиден)триметилсиламина и 20 мкл (0,14 ммоль) триметилхлорсилана кипятили в 120 мл толуола в течение 2 ч. Продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии (элюент — толуол, а затем толуол-этилацетат в соотношении 5:1). Выход — 79 мг (68%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CS}_2\text{-CDCl}_3$ 1:1, δ , м.д., J , Гц): 7,86 (2H, м, Ar), 7,44 (3H, м, Ar), 5,90 (1H, с, $\text{CH}-2$), 5,18 (1H, д, $J_{\text{HH}} = 10,88$, $\text{CH}-5$ -цис), 4,96 (1H, д, $J_{\text{HH}} = 10,88$, $\text{CH}-5$ -транс). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CS}_2\text{-CDCl}_3$ 1:1, δ , м.д.): 155,68, 155,31, 154,32, 149,12, 148,88, 147,77, 147,52, 147,20, 146,26, 146,13, 145,94, 145,70, 145,57, 145,35, 145,28, 144,93, 144,81, 144,59, 144,44, 144,36, 144,08, 143,14, 142,64, 142,42, 142,22, 142,10, 142,00, 141,73, 140,18 (C_{sp^2} сферы C_{60}), 136,74 (Ar-1), 129,62 (Ar-пара), 128,84 (Ar-орт), 128,20 (Ar-мета), 79,93 (C_{sp^2} -3 сферы C_{60}), 75,75 (C_{sp^2} -4 сферы C_{60}), 73,69 (C-2), 60,96 (C-5). Спектр ИК (KBr, ν , см $^{-1}$): 2954, 2921, 2852, 1456, 1427, 1302, 1263, 1184, 1094, 1073, 1030, 761, 731, 697, 527. Масс-спектр высокого разрешения (nanoESI): MH^+ , найдено m/z 840,0808, рассчитано 840,0808 для $\text{C}_{68}\text{H}_{10}\text{N}$.

8. Синтез N-[5-(3-дитиоланил-1,2)пентаноил]-2-фенилфуллеропирролидина (образец 2).

К охлажденному до 0 °С раствору 37 мг (0,18 ммоль) липоевой кислоты в 2 мл этилацетата при перемешивании добавили 37 мг дициклогексилкарбодимида. Полученную суспензию поместили в раствор 79 мг (0,1 ммоль) 2-фенилфуллеропирролидина в 50 мл толуола и кипятили полученную смесь в течение 2 ч в атмосфере аргона. Продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии (элюент — толуол-этилацетат в соотношении 5:1). Выход — 140 мг (98%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 7,82 (2H, д, $J_{\text{HH}} = 7,52$, Ar-орт), 7,54 (2H, т, $J_{\text{HH}} = 7,70$, Ar-мета), 7,43 (1H, т, $J_{\text{HH}} = 7,34$, Ar-пара), 6,13 (2H, уш.с, CH_2), 5,64 (1H, уш.с, CH), 3,60 (1H, м, CHS), 3,19 (2H, м, CH_2S), 2,82 (2H, м, CH_2CO), 2,48 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1,94 (2H, м, CH_2), 1,76 (4H, м, CH_2), 1,59 (2H, м, CH_2). Масс-спектр МАЛДИ (ДЦТБ): m/z 1027 (M $^+$). Масс-спектр высокого разрешения (nanoESI): MHO_2^+ , найдено m/z 1060,1014, рассчитано 1060,1036 для $\text{C}_{76}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}_2$.

9. Синтез триметилсилолового эфира саркозина.

В колбу емкостью 100 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и магнитной мешалкой, добавляли 2 г (23 ммоль) саркозина, 30 мл гексаметилдисилазана и 0,5 мл триметилхлорсилана. Реакционную смесь кипятили в течение 1–1,5 ч. После этого избыток гексаметилдисилазана упаривали, а остаток перегоняли в вакууме

(T_{кип} = 48°C при 10 мм рт.ст.). Выход — 3 мл (80%). Спектр ИК, ν, см⁻¹: 2957 (N-CH₃), 2889, 2799, 1724, 1361, 1252, 1197, 1181, 1033, 926, 916, 837, 761, 735, 705, 686, 620.

10. Синтез этилового эфира N-метилфуллеропролина (образец 3). К раствору 100 мг (0,14 ммоль) фуллерена C₆₀ в 125 мл толуола добавляли 37 мкл (0,18 ммоль) 50% раствора этилового эфира глиоксиловой кислоты и 32 мкл (0,18 ммоль) триметилсилового эфира саркозина. Смесь кипятили 2 ч, продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии (элюент — толуол, а затем толуол-этилацетат, 5:1). Выход — 100 мг (85%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 4,99 (1H, д, J_{HH} = 9,41, HCH), 4,82 (1H, с, CHCOO), 4,44 (1H, д.кв, J₁ = 7,09, J₂ = 10,76, HCHO), 4,35 (1H, д.кв, J₁ = 7,09, J₂ = 10,76, HCHO), 4,28 (1H, д, J_{HH} = 9,41, HCH), 3,04 (3H, с, CH₃N), 1,27 (3H, т, J_{HH} = 7,09, CH₃CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 169,53 (COO), 154,88, 154,01, 153,06, 151,13, 147,62, 147,52, 146,82, 146,63, 146,48, 146,29, 146,03, 145,81, 145,75, 145,59, 145,51, 144,91, 144,71, 144,61, 143,35, 142,88, 142,35, 142,10, 142,35, 142,10, 141,98, 140,53, 140,47, 139,95, 139,74, 138,03, 136,77, 136,26, 135,73 (C_{sp2} сферы C₆₀), 79,60 (CHN), 73,54 (C_{sp3}-3), 69,83 (C_{sp3}-4) 68,99 (CH₂N), 61,99 (CH₂O), 40,16 (CH₃N), 14,54 (CH₃CH₂). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 2973, 2951, 2921, 2845, 2780, 1731, 1462, 1429, 1182, 1093, 526. Масс-спектр высокого разрешения (nanoESI): M⁺, найдено m/z 850,0859, рассчитано 850,0863 для C₆₆H₁₂NO₂.

11. Синтез гидрохлорида децилового эфира глицина. К суспензии 2 г (27 ммоль) глицина в 30 мл абсолютного этанола добавляли по каплям при интенсивном перемешивании 2 мл (27 ммоль) тионилхлорида. При этом происходило полное растворение аминокислоты. Раствор кипятили 2 ч, а затем растворитель упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в хлористом метилене, фильтровали и снова упаривали досуха в вакууме. Выход — 6,1 г (91%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 8,57 (3H, уш.с, NH₃), 4,17 (2H, т, J_{HH} = 6,79, CH₂O), 3,99 (2H, с, CH₂N), 1,64 (2H, м, CH₂), 1,33-1,27 (14H, м, CH₂), 0,89 (3H, т, J_{HH} = 7,15, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 167,77 (C = O), 66,63 (CH₂O), 40,54 (CH₂N), 31,89 (CH₂), 29,57 (CH₂), 29,53 (CH₂), 29,33 (CH₂), 29,28 (CH₂), 28,35 (CH₂), 25,79 (CH₂), 22,68 (CH₂), 14,10 (CH₃). Спектр ИК (НПВО, ν, см⁻¹): 2962, 2916, 2893, 2849, 1738, 1569, 1493, 1474, 1434, 1415, 1233, 1112, 1057, 959, 894, 720.

12. Синтез децилового эфира 3,4,6,7-бисфуллеро[60]пирролизидин-5-карбоновой кислоты (образец 4). В раствор (0,17 ммоль) гидрохлорида децилового эфира глицина в 5 мл хлористого метиlena добавили 23 мкл (0,17 ммоль) триэтиламина, затем прилили 15 мл толуола и смесь упарили

в вакууме до половины объема. Полученную смесь прибавили к раствору 100 мг (0,14 ммоль) фуллерена C₆₀ в 120 мл толуола, добавили 10 мг (0,34 ммоль) параформальдегида, 18 мг (0,17 ммоль) перхлората лития и 23 мкл (0,17 ммоль) триэтиламина и кипятили 3 ч. Целевое соединение выделяли методом колоночной хроматографии (элюент — толуол-гексан, 2:1, а затем толуол). Выход — 68 мг (58%). Спектр ЯМР ¹H (1,2-ДХБ-d₄, δ, м.д., J, Гц): 5,96 (2H, д, J_{HH} = 11,93, CH₂N), 5,93 (2H, д, J_{HH} = 11,93, CH₂N), 4,39 (2H, т, J_{HH} = 6,29, CH₂O), 1,61 (2H, м, CH₂), 1,53-1,36 (14H, м, CH₂), 1,10 (3H, т, J_{HH} = 6,93, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 170,28 (C = O), 154,91, 153,38, 149,71, 149,47, 149,26, 148,81, 148,61, 148,52, 148,35, 147,55, 147,38, 147,33, 147,26, 146,79, 146,71, 146,63, 146,50, 146,06, 145,99, 145,93, 145,42, 145,23, 145,19, 145,14, 144,94, 144,87, 144,80, 144,64, 144,53, 144,44, 144,36, 144,23, 144,19, 143,87, 143,80, 143,32, 143,16, 142,93, 142,82, 142,70, 142,64, 141,79, 141,64, 141,51, 139,01, 138,11, 137,70, 137,56 (C_{sp2} сферы C₆₀), 109,65 (C_{sp3} сферы C₆₀), 84,44 (C-N) 72,21 (CH₂N), 69,79 (C_{sp3} сферы C₆₀), 66,48 (CH₂O), 32,54 (CH₂), 30,21 (CH₂), 30,13 (CH₂), 30,05 (CH₂), 29,85 (CH₂), 29,23 (CH₂), 26,96 (CH₂), 23,38 (CH₂), 14,75 (CH₃). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 2922, 2851, 1741, 1462, 1429, 1382, 1298, 1260, 1191, 1126, 1071, 526. Масс-спектр МАЛДИ (ДЦТБ): m/z 1680 (M⁺), 720 (фр. C₆₀⁻).

13. Определение перекисного числа X_n методом титрования. В пробирку наливали 5 мл олеиновой кислоты и растворяли 5 мкмоль анализируемого соединения. Затем в колбу помещали аликвоту 0,5 мл полученного раствора, 6 мл CHCl₃, 9 мл ледяной уксусной кислоты и 0,5 мл свежеприготовленного на холоде насыщенного раствора KI и встряхивали в течение 2 мин, после чего добавляли 50 мл дистиллированной воды и 0,5 мл 1% раствора крахмала и немедленно титровали 0,01 М раствором Na₂S₂O₃. Иод, выделившийся в эквивалентном гидропероксиду (LOOH) количестве, титровали стандартным раствором тиосульфата в соответствии с уравнением: LOOH + 2KI + 2H⁺ = I₂ + H₂O + LOH + 2K⁺.

Перекисное число (масса гидроперекисей и пероксидов) X, ½О ммоль/кг, вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(Y - Y_1) \times 0,00127 \times 100 \times 78,7}{m}, \text{ где}$$

Y — суммарный объем раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование в рабочем опыте, мл;

Y₁ — суммарный объем раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование в контрольном опыте, мл;

0,00127 — количество иода, эквивалентное 1 см³ раствора тиосульфата натрия молярной концентрации с (Na₂S₂O₃·5H₂O) = 0,01 моль/л;

78,7 — коэффициент перевода единицы измерения перекисного числа, выраженной в процентах иода (в граммах иода на 100 г жира) в $\frac{1}{2}\text{O}$ ммоль/кг; m — масса олеиновой кислоты, г.

После титрования пробирку с раствором помещали в термостат при 50 °C и барботировали воздухом в течение 1 ч, после чего титрование повторяли по описанной выше методике. Каждый образец титровали 5 раз с интервалом в 1 ч.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами были использованы методы получения производных фуллеропролина, предложенные в работе [7], модификация метода Прато, а также два принципиально новых подхода к синтезу производных фуллеропирролидина.

Синтез фуллереновых производных. Этиловый эфир N-ацетил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)фуллеропролина (образец 1) был получен в три стадии (рис. 1).

На 1-й стадии при взаимодействии 5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил)бензальдегида с этиловым эфиром глицина получали имин, который далее без выделения и дополнительной очистки приводили во взаимодействие с фуллереном в присутствии катализатора и основания. Полученный эфир 5-замещенного фуллеропролина ацилировали ацетилхлоридом при кипячении в толуоле с основанием.

Продукт выделяли при помощи колоночной хроматографии. По данным ВЭЖХ (колонка Cosmosil Buckyprep 4 x 250 мм, элюент — толуол), продукт представлен смесью цис- и транс-изомера в соотношении 2:1. Строение полученных соединений было подтверждено методами ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией наноэлектрораспылением.

Принципиально новый метод предложен для синтеза фуллеропирролидина, образец 2 (рис. 2). В его основе лежит 1,3-диполярное циклоприсоединение к фуллерену азометинилида, полученного десилилированием (N -бензилиден)триметилсилилметиламина.

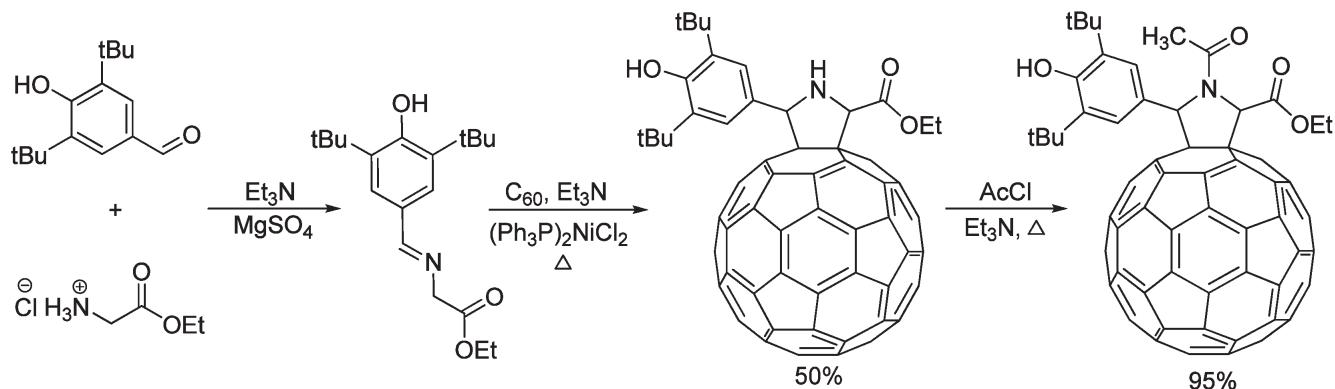


Рис. 1. Схема синтеза N-ацетил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)фуллеропролина

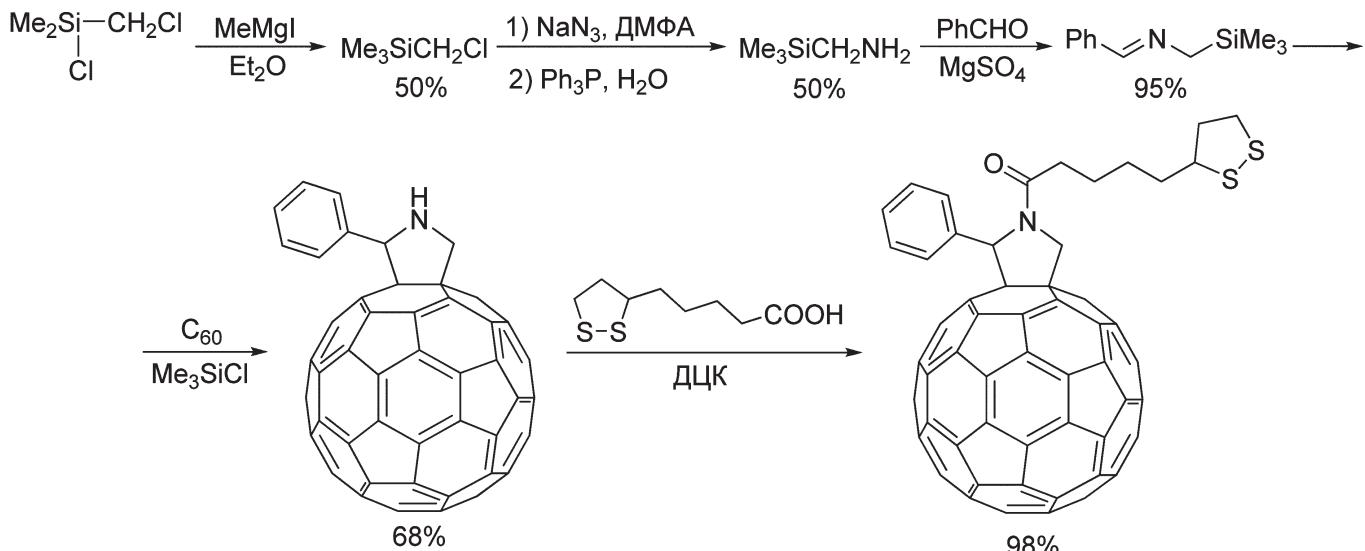


Рис. 2. Схема синтеза фуллеропирролидина

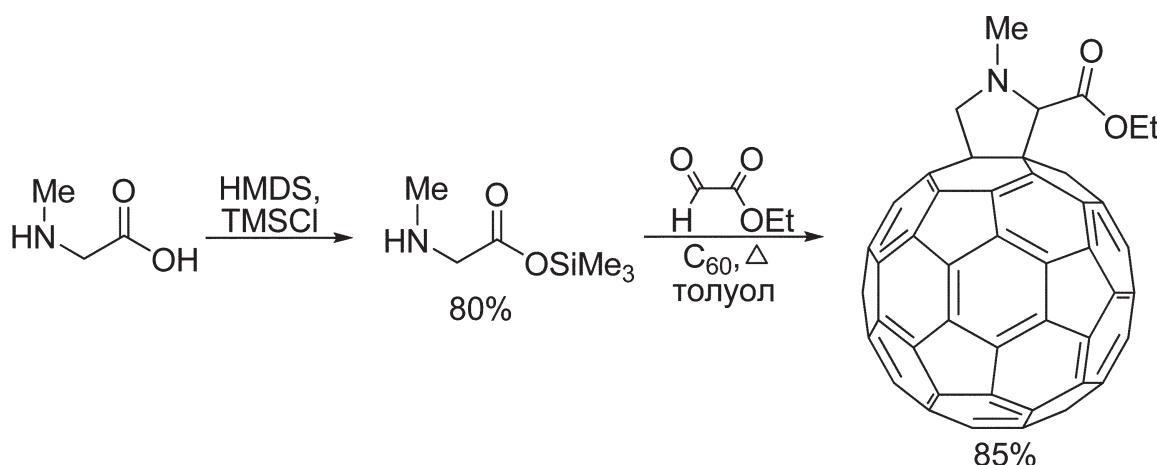


Рис. 3. Схема синтеза фуллеропролина

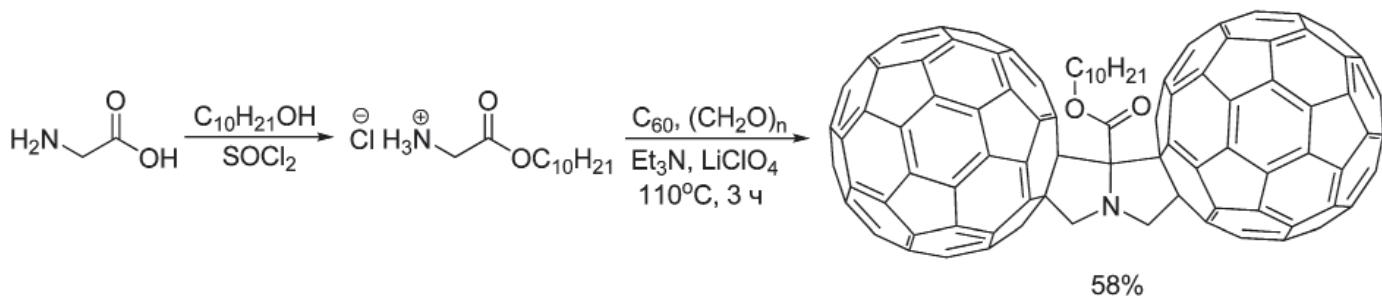


Рис. 4. Синтез децилового эфира 3,4,6,7-бис-фуллеро[60]пирролизидин-5-карбоновой кислоты

Таблица. Определение перекисного числа X_n						
Время, ч	контроль	C_{60}	X_n , ммоль/кг			
			образец 1	образец 2	образец 3	образец 4
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,03	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,07	0,04	0,01	0,03	0,03	0,03
3	0,13	0,09	0,03	0,06	0,04	0,03
4	0,20	0,11	0,08	0,16	0,06	0,04
5	0,31	0,20	0,11	0,25	0,08	0,06

Суммарный выход конечного продукта в пересчете на фуллерен C_{60} составил 67%.

Производное фуллеропролина (образец 3) было синтезировано по модифицированной нами реакции Прато (рис. 3). Модификация заключалась в использовании вместо саркозина его trimетилсиллилового эфира. В отличие от свободной аминокислоты он растворим в большинстве неполярных растворителей, в которых растворяется фуллерен C_{60} . В результате выход конечного продукта увеличивается в 2 раза, а скорость реакции — в 4 раза.

Двусферный бициклоаддукт (образец 4) был получен из децилового эфира глицина, параформальдегида и фуллерена в присутствии перхлората лития в качестве катализатора и триэтиламина в качестве основания (рис. 4). Исходный эфир глицина был приготовлен из свободной аминокислоты и соответствующего спирта тионилхлоридным методом [9].

Изучение антиоксидантной активности. Для синтезированных соединений было определено перекисное число X_n . Пероксидные радикалы генерирова-

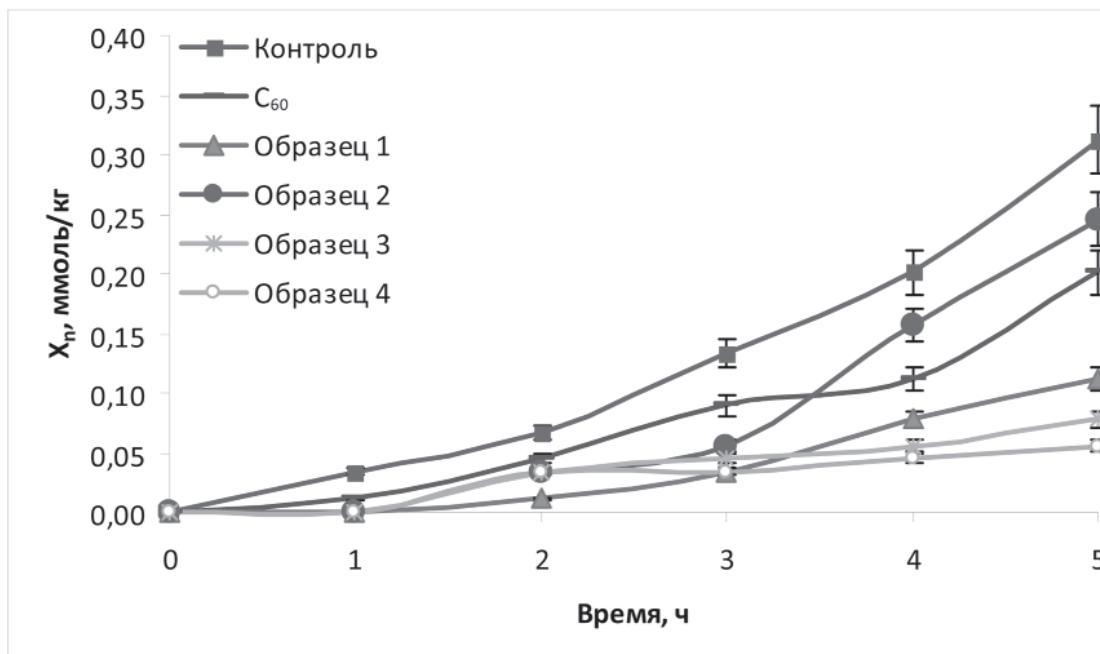


Рис. 5. Изменение перекисного числа со временем

ли в процессе окисления олеиновой кислоты кислородом воздуха. В качестве контрольного образца использовали чистую олеиновую кислоту. Количество оставшихся в анализируемом образце пероксидов определяли при помощи иодометрического титрования. Результаты приведены в таблице.

Из рис. 5 видно, что наилучшие результаты в ингибировании процесса образования гидроперекисей показал дециловый эфир 3,4,6,7-бис-фуллерено[60]пирролизидин-5-карбоновой кислоты (образец 4). Высокая активность этого соединения может быть связана с захватом радикалов сразу двумя фуллереновыми сферами.

Необычайно низкая активность образца 2 связана с его выраженной восстановительной способностью, в результате чего в процессе определения перекисного числа вещество полностью окислилось кислородом воздуха. Это было подтверждено данными масс-спектрометрии высокого разрешения (Материалы и методы, п. 8).

Заключение

Нами синтезированы новые соединения, содержащие одну и две фуллереновые сферы в молекуле. Установлена возможность их использования в качестве эффективных антиоксидантов, причем с увеличением числа сфер в молекуле антиоксидантная активность возрастает.

Литература

- Nielsen G., Roursgaard M., Jensen K. et al. *In vivo Biology and Toxicology of Fullerenes and Their Derivatives* // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008. V.103. P.197–208.
- Shuster D.I., Wilson S.R., Shinazi R.F. Anti-human immunodeficiency virus activity and cytotoxicity of derivatized buckminsterfullerenes // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. V.6. P.1253–1256.
- Shinazi R.F., Sijbesma R., Srivastava G. et al. Synthesis and virucidal activity of a water-soluble, configurationally stable, derivatized C₆₀ fullerene // Antimicrob. Agents Chemother. 1993. V.37. N.8. P.1707–1710.
- Bakry R., Vallant R., Najam-ul-Haq M. et al. Medicinal applications of fullerenes // Int J Nanomedicine. 2007. V.2. P.639–649.
- Maggini M., Scorrano G., Prato M. Addition of Azomethine Ylides to C₆₀: Synthesis, Characterization, and Functionalization of Fullerene Pyrrolidines // J. Am. Chem. Soc. 1993. V.115. P.9798–9799.
- Wilson S.R., Wang Y., Cao J., Tan X. Amino Acids as Precursors for N-unsubstituted Fulleropyrrolidine Derivatives // Tetrahedron Lett. 1996. V.37. P.775–778.
- Ioutsis V.A., Zadorin A.A., Khavrel P.A. et al. Diastereoselective lithium salt-assisted 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to the fullerene C₆₀ // Tetrahedron. 2010. V.66. P.3037–3041.
- Filipone S., Maroto E.E., Martin-Domench A. et al. An efficient approach to chiral fullerene derivatives by catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions // Nat Chem. 2009. V.1. P.578–582.
- Титце Л., Айхер Т. Препартивная органическая химия. М.: Мир, 1999. С.156.

Информация об авторах:

Соколов Сергей Александрович, студент кафедры физической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, лаборант научно-исследовательского института канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина
Адрес: 119991, Москва, ул. Ленинские горы, 1, стр. 3
Телефон: (499) 353-5396
E-mail: sokol481@rambler.ru

Семивражская Олеся Олеговна, студентка кафедры физической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова
Адрес: 119991, Москва, ул. Ленинские горы, 1, стр. 3
Телефон: (499) 353-5396
E-mail: semivrazhskaya@gmail.com

Апенова Марина Георгиевна, младший научный сотрудник лаборатории термохимии кафедры физической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова
Адрес: 119991, Москва, ул. Ленинские горы, 1, стр. 3
Телефон: (499) 353-5396
E-mail: mg.apenova@mail.ru

Белов Никита Михайлович, аспирант лаборатории термохимии кафедры физической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова
Адрес: 119991, Москва, ул. Ленинские горы, 1, стр. 3
Телефон: (499) 353-5396
E-mail: nikita.belov@gmail.com

Ковалев Сергей Васильевич, аспирант лаборатории протеомики научно-исследовательского института канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24
Телефон: (499) 323-5611
E-mail: sergekov@mail.ru

Шевченко Валерий Евгеньевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией протеомики научно-исследовательского института канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24
Телефон: (499) 323-5611
E-mail: vshev@nm.ru

Негребецкий Вадим Витальевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-0465
E-mail: negrebetsky1@rsmu.ru

СТРАНИЧКА УЧЕНОГО СОВЕТА РНИМУ им. Н.И.ПИРОГОВА

Информация о защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Автор	Тема	Специальность
Давыдовская Мария Вафаевна	Нейродегенеративный процесс при рассеянном склерозе: возможности оценки и коррекции	14.01.11 — нервные болезни (медицинские науки)
	<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант — д. м. н., проф. А.Н. Бойко. Защита состоится 12.12.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-84-64).</i>	
Хорева Марина Викторовна	Комплексный анализ системы Toll-подобных рецепторов при различных патологических состояниях человека	14.01.05 — кардиология (медицинские науки)
	<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант — д. м. н., проф. Л.В. Ковальчук. Защита состоится 24.12.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.072.05 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-84-64).</i>	

Правила оформления статей при направлении в редакцию

Журнал «Вестник РГМУ» публикует оригинальные исследования, обзорные и общетеоретические статьи по актуальным проблемам медицины и биологии.

При направлении статьи в журнал редакционная коллегия просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Редакция принимает на рассмотрение рукописи в напечатанном виде (2 экземпляра) в сопровождении электронных носителей. Рукопись должна иметь визу заведующего кафедрой или руководителя подразделения (на первой странице, в верхнем левом углу) и направление от учреждения (с печатью), где работают авторы. Рукопись должна быть подписана всеми авторами в конце текста (ФИО автора — подпись). В конце статьи приводится информация о каждом авторе, которая включает: фамилию, имя, отчество полностью, ученую степень, ученое звание, должность, рабочий адрес с почтовым индексом, служебный телефон, адрес электронной почты. Следует обозначить автора для корреспонденции.

2. Статья печатается на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12, на листе формата А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,0 см, правое — 1,5 см. Иллюстративный материал в виде рисунков, таблиц, фотографий, рентгенограмм следует размещать после текста статьи. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. Фотокопии рентгенограмм представляются в позитивном изображении. Электронный вариант статьи должен быть идентичным предоставляемой в редакцию распечатке статьи. Все страницы должны быть пронумерованы.

3. Общий объем оригинальной статьи, включая иллюстрации, список литературы, резюме, информацию об авторах, не должен превышать 10 страниц. Число иллюстраций на одну статью — не более 5. Общий объем обзора литературы не должен превышать 12 страниц.

4. В начале первой страницы статьи пишутся: 1) название статьи, 2) инициалы и фамилии авторов, 3) полное наименование учреждения, затем наименование кафедры или лаборатории (в скобках указать ученое звание, инициалы и фамилию руководителя). Если авторы статьи из разных учреждений, то следует указать (надстрочными цифрами), в каком учреждении работает каждый из авторов. Структура оригинальной статьи: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение), литература, информация об авторах, резюме с ключевыми словами (см. п. 7).

5. В тексте сокращения и аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании. Не допускается использование сокращений в названии работы, а также употребление необщепринятых сокращений. Номера библиографических ссылок даются в тексте в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы. Единицы измерения даются в системе СИ. При статистической обработке данных необходимо указывать использованные методы и приводить наименование показателей. Повторение одних и тех же данных в тексте, таблицах и рисунках не допускается.

6. Список литературы приводится в порядке цитирования автором (не по алфавиту!). Число источников в оригинальной статье — не более 15, в обзоре — не более 35. В списке литературы указывается: при цитировании книги — фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания,

количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи — фамилии и инициалы авторов (если авторов пять и более, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» или «et al.» соответственно для русского или английского языка), полное название статьи, сокращенное название журнала (использовать сокращения, принятые в Index Medicus или Medline), год, том, номер выпуска, номера страниц (первая и последняя). Примеры: 1. Насонова В.А. Ревматология. М.: Медицина, 2008. 457 с. 2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С.603–605. 3. Кораблев А.В. Гемоциркуляторное русло: формирование в онтогенезе, патология при недоношенности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 23 с. 4. Анисимов В.Н. Лечение разрыва надостной мышцы // Ортопед., травматол. и протезир. 1988. № 8. С.30–34. 5. Гельфанд Б.Р., Винницкий Л.И., Гриненко Т.Ф. Унилатеральная субарахноидальная блокада бупивакаина гидрохлоридом в хирургии вен нижних конечностей // Материалы Конгресса анестезиологов и реаниматологов Центрального федерального округа. М., 2003. С. 75. Допускаются ссылки на авторефераты диссертаций, но не на сами диссертации, поскольку последние являются рукописями.

7. Статья должна включать резюме с ключевыми словами (объемом до 900 знаков без пробелов) на русском и английском языках. Структура английского резюме: название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное наименование учреждения, наименование кафедры или лаборатории (в скобках указать ученое звание, инициалы и фамилию руководителя), текст резюме, ключевые слова. Если авторы статьи из разных учреждений, то следует указать (надстрочными цифрами), в каком учреждении работает каждый из авторов. Текст резюме должен содержать краткое указание цели исследования, использованных материалов и методов, основных полученных результатов и выводов. Число ключевых слов и словосочетаний — не более 7.

8. Статья должна быть тщательно проверена автором. Все названия, химические формулы, дозировки, цифровые данные в таблицах и на рисунках, размерности лабораторных и клинических показателей должны быть выверены.

9. Журнал является рецензируемым изданием. К статье должны прилагаться внешняя и внутренняя рецензии. В рецензии указываются ученое звание и должность рецензента. Подпись рецензента должна быть заверена. Каждая рецензия должна быть представлена в двух экземплярах.

10. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки ее к изданию, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

11. Плата с аспирантов за публикацию статей не взимается.

12. Не допускается направление статей, ранее опубликованных или направленных в другие журналы или сборники. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, возвращаются без рассмотрения.

Дополнительная информация о журнале
размещена на сайте РНИМУ им. Н.И.Пирогова
www.rsmu.ru