

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. акад. И. П. ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
Н. А. ЯИЦКИЙ

Том XIX · № 4 · 2012

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2012

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –
Н. А. Яицкий – акад. РАМН
Зам. главного редактора –
Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.
Ответственный секретарь –
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.
Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.
А. Я. Гриненко – д. м. н., проф.
В. В. Гриценко – д. м. н., проф.
Г. И. Заславский – д. м. н., проф.
Ю. Д. Игнатов – акад. РАМН
М. М. Илькович – д. м. н., проф.
А. И. Крылова – к. м. н., доцент
Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.
Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.
Ю. С. Полушин – д. м. н., проф.
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.
С. А. Симбирцев – д. м. н., проф.
А. В. Смирнов – д. м. н., проф.
В. В. Тец – д. м. н., проф.
В. В. Томсон – д. м. н., проф.
А. А. Тотолян – чл.-корр. РАМН
В. Н. Трезубов – д. м. н., проф.
Е. В. Шляхто – акад. РАМН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
А. А. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
Г. И. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Р. Сапин – акад. РАМН (Москва)
В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
С. Б. Середенин – акад. РАМН (Москва)
А. А. Скоромец – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
А. С. Тиганов – акад. РАМН (Москва)
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
Н. А. Яицкий – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
Э. С. Габриелян – акад. (Ереван)
В. Н. Гурин – акад. БАН (Минск)
Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)
Jan M. van Ree (Нидерланды)
F. De Rosa (Италия)
George E. Woody (США)
James A. Hoxie (США)
Ian Frank (США)
A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редактор Л. А. Алексина
Обложка и художественное оформление Е. В. Корнилова
Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета А. А. Черкова
Корректор В. А. Черникова

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.
Подписано в печать 30.11.2012. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. № 1059/12.
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

СОДЕРЖАНИЕ

Исторический материал

В. П. Бякина, Т. В. Давыдова

ВКЛАД ПЕТЕРБУРГСКОЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ И. П. ПАВЛОВА И ЕГО УЧЕНИКОВ ПЕРВОЙ ВОЛНЫ ЭМИГРАЦИИ (1917–1940-х гг.) В ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ	5
---	---

Обзоры и лекции

О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, О. А. Суховская

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НИИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ СПБГМУ ИМ. АКАД. И. П. ПАВЛОВА	14
---	----

С. Г. Заболотная

К ВОПРОСУ ОБ УСПЕШНОСТИ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА	17
---	----

Организация здравоохранения

С. Ю. Ломаков, Н. И. Вишняков, К. И. Шапиро, К. С. Клюковкин

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ, ЛЕЧИВШИХСЯ МЕТОДАМИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	21
--	----

М. В. Чернобавский

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ПОДРОСТКОВ ОТ СУИЦИДОВ ПО ДНЯМ НЕДЕЛИ	24
--	----

Оригинальные работы

И. Г. Пашкова, Л. А. Алексина

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У МУЖЧИН РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ	27
--	----

Г. А. Усенко, А. Г. Усенко, Д. В. Васендин, Н. П. Величко, О. В. Ницета, С. В. Машков, Т. Ю. Козырева, Г. С. Шустер

ОСОБЕННОСТИ УТИЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДА ОРГАНИЗМОМ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ДНИ МАГНИТНЫХ БУРЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЛЕЧЕНИЯ	31
--	----

И. В. Багрова, Г. А. Кухарчик, В. И. Серебрякова, Е. Б. Брюнелли, И. С. Кленина

СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	35
---	----

С. В. Можаяев, В. Н. Очколяс, Л. В. Рошковская, Г. В. Катаева

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИМИ ОПЕРАЦИЯМИ	39
---	----

М. Л. Поспелова, О. Д. Барнаулов, В. А. Сорокоумов, Л. А. Беякова

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОУКЛЮЗИРУЮЩИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И БЕЗ ТАКОВЫХ	43
--	----

И. С. Моисеев, Б. В. Афанасьев

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИТРОМБИНА III ПРИ ВЕНО- ОККЛЮЗИОННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	46
---	----

Д. Ю. Семёнов, В. Б. Васильев, Е. Е. Зуева, А. Г. Тоноян, Л. Г. Шапкина, М. В. Горчакова, А. В. Соколов

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ МЕЛАТОНИНА В ЛИМФОЦИТАХ И КЛЕТКАХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА	50
--	----

А. В. Стабретов, Э. С. Кафаров ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ ИНВОЛЮЦИИ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОГО, УЛЬТРАЗВУКОВОГО И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	52
А. К. Дулаев, А. Н. Цед, И. Г. Джусоев, И. К. Николаев ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА (КСАРЕЛТО®) В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМАМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	55
С. В. Васильев, Л. И. Корытова, Е. В. Гопта, Д. Е. Попов, А. В. Лисичкин НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОМОДИФИКАТОРОВ	58
М. В. Пчелинцев СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНАЛГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА БУПРЕНОРФИНА И СОЧЕТАНИЙ БУПРЕНОРФИНА С НАЛОКСОНОМ В РАЗЛИЧНЫХ СООТНОШЕНИЯХ ПРИ СУБЛИНГВАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ ЛИНИИ WISTAR С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ «ОТДЕРГИВАНИЯ ХВОСТА»	61
О. И. Лысенко, А. В. Малышев ВОЗМОЖНОСТИ Понижения МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ НАГРУЗКИ НА ГЛАЗ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ГЛАУМАКС» В КЛИНИКЕ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ	66
Ю. А. Безгодков, Г. Д. Дмитриевич, М. В. Марков, А. Б. Аболин, Н. М. Нгуен СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОПРОТЕЗОВ	68
Л. Е. Петрова, Т. У. Кузьминых, Е. В. Михальченко ОСОБЫЕ СЛУЧАИ РОДОВ ПРИ НАЛИЧИИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ	73
О. В. Острейко, С. В. Можяев, М. А. Шевцов, А. С. Поживил ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ТЕРМОДЕСТРУКЦИИ МОЗГА ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ИНФРАКРАСНОГО СПЕКТРА КАК МАЛОИНВАЗИВНОГО СПОСОБА СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ МИШЕНИ	77
И. Б. Зуева, К. И. Моносова, Е. Л. Санец, Н. В. Морошкина, Е. Р. Баранцевич КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	80
С. Ф. Антонов, Е. Д. Смирнова, Б. А. Парамонов, И. Л. Потокин, Г. Н. Сигаев, Д. Ю. Андреев, Т. Ш. Нугаев ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТИНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ	83
О. Д. Ягмуров, М. Т. Исмаилов СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РУБЛЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ	86

Краткие сообщения

М. В. Долгушин, В. В. Бенеманский, Н. П. Судаков АНАЛИЗ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В ДИНАМИКЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА	91
--	----

© В. П. Бякина, Т. В. Давыдова, 2012 г.
УДК 612:92(470.23-2)

В. П. Бякина, Т. В. Давыдова

ВКЛАД ПЕТЕРБУРГСКОЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ И. П. ПАВЛОВА И ЕГО УЧЕНИ- КОВ ПЕРВОЙ ВОЛНЫ ЭМИГ- РАЦИИ (1917–1940-х гг.) В ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ

Кафедра истории Отечества Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Многогранная личность И. П. Павлова, его исключительный по размаху и глубине научный труд привлекали и продолжают привлекать внимание множества исследователей-физиологов и врачей, педагогов и философов, психологов и историков науки. Первый российский Нобелевский лауреат в области медицины, И. П. Павлов был создателем крупнейшей научной школы в физиологии, не имеющей себе равной в истории. Личное дарование И. П. Павлова, манера и стиль его исследовательской работы (работать вместе с сотрудниками и товарищами), огромный талант экспериментатора, исключительная продолжительность периода научной и творческой деятельности знаменитого физиолога привлекали к нему сердца и умы множества молодых специалистов России, в особенности врачей [7, с. 3–6].

Историю русской физиологии конца XIX и начала XX столетий нельзя охарактеризовать с должной полнотой, если не иметь сведений о тех людях, которые образовали Павловскую физиологическую школу и продолжили ее развитие не только в России, но и в университетах и научно-исследовательских центрах Европы и Америки. Речь идет о медицинской интеллигенции российской эмиграции первой волны.

В данном контексте следует отметить, что российское научное зарубежье первой половины XX в. — явление совершенно уникальное в отечественной и мировой истории. Первая русская эмиграция носила особый характер благодаря своей многочисленности, цельности и высокой духовной культуре. Мощный социальный взрыв 1917 г. и последовавшая Гражданская война выбросили за пределы России к началу 1920-х гг., по разным подсчетам, от 2 до 3 миллионов человек [10, с. 1]. Большинство изгнанников принадлежали к политической, военной, научно-культурной элите Российской империи. Среди эмигрантов были известные русские

ученые-медики, ученики академика И. П. Павлова. Именно они продолжили традиции отечественной университетской физиологической школы за границей и внесли самостоятельный вклад в развитие мировой физиологической науки [7, с. 5].

Изучение наследия русской научной эмиграции не теряет своей актуальности и в современной России. Не секрет, что процесс «утечки умов» из российской науки, образования, наукоемких отраслей экономики давно вырос в государственную проблему. Однако и сегодня остается актуальной идеология сохранения за рубежом своих национальных научных традиций, которая отличала эмиграцию первой волны [9, с. 93].

Мало кому известны фамилии крупнейших физиологов того времени — учеников И. П. Павлова, которые оказались в эмиграции сразу же после Октябрьской революции. Это, прежде всего, физиологи Борис Петрович Бабкин и Глеб Васильевич Анреп, развивавшие физиологическое направление в Великобритании, Канаде и даже в Египте; один из основоположников современной гематологии Александр Александрович Максимов и гастроэнтеролог Василий Николаевич Болдырев работали в США; патофизиолог Владимир Георгиевич Коренчевский и гистолог Николай Константинович Кульчицкий обосновались в Великобритании. Контакты этих ученых до революции были очень тесными. Большинство из них — выпускники Военно-медицинской академии Петербурга, где кафедру физиологии возглавлял И. П. Павлов. Все они рано или поздно попадали под влияние работ И. П. Павлова, группируясь вокруг него и участвуя в различных научных исследованиях. Почти все физиологи-ученики И. П. Павлова, находясь в эмиграции, активно пропагандировали его учение и методы исследования в области физиологии пищеварения и условных рефлексов. Г. В. Анреп и Б. П. Бабкин переводили его труды на английский язык. В. Н. Болдырев создал Павловский физиологический институт в США, В. Г. Коренчевский возглавил лабораторию Листеровского института в Лондоне.

Одним из самых известных учеников И. П. Павлова, как в России, так и за рубежом, стал Борис Петрович Бабкин [9, с. 101]. Родился он в семье курского дворянина, по разным данным, либо в 1876 г. [9, с. 100; 15, с. 55], либо в 1877 г. [7, с. 38]. В 1895 г. поступил на естественное отделение Петербургского университета, а позже перевелся на медицинский факультет Харьковского университета. Далее в 1898 г. поступил на третий курс Военно-медицинской академии, которую окончил с отличием. В студенческие годы ученый написал одну из первых своих научных работ — «Влияние искусственных швов черепа у молодых животных на рост и развитие», которая была отмечена в Военно-медицинской академии золотой медалью [15, с. 55].

После окончания академии Б. П. Бабкин в течение 12 лет работал непосредственно у И. П. Павлова в Физиологическом отделе Института экспериментальной медицины и на кафедре физиологии Военно-медицинской академии. Борис Петрович относился к тому типу ученых, которые не жалеют ни сил, ни времени, чтобы экспериментально проверить факты в течение десятилетий выстраивать в концепции, работающие и на практику, и на теорию [16, с. 101 – 102]. Данный период работы характеризуется значительными научными исследованиями и открытиями ученого в области физиологии пищеварения. К числу фундаментальных открытий Б. П. Бабкина того времени относится разработка физиологической операции выведения наружу протока поджелудочной железы у животных, после которой животные жили годами; исследования влияния жиров и мыл на активность поджелудочной железы и участия желчи в активировании липазы [15, с. 55]. В 1904 г. ученый защитил докторскую диссертацию «Опыт систематического изучения сложных нервных (психических) явлений у собаки». После защиты Борис Петрович отправился в первую зарубежную научную поездку. Сначала был командирован в Германию, где совершенствовался по неорганической химии у профессоров Розенгейма и Магера и биологической химии у профессора Э. Фишера. Затем посетил Италию, где на Неаполитанской зоологической станции исследовал физиологические функции морских животных, а в Физиологическом институте Лейпцигского университета занимался электрофизиологией. Методики, отработанные ученым в эти годы, стали экспериментальной основой большей части его будущих работ за границей.

В 1907 г. Б. П. Бабкин получил звание приват-доцента Военно-медицинской академии. С 1912 по 1914 гг. ученый становится адъюнкт-профессором кафедры физиологии Ново-Александровского института сельского хозяйства и лесоводства под Варшавой. В 1914 г. он, как и другой ученик И. П. Павлова Г. В. Анреп, стажировался в физиологической лаборатории у Э. Старлинга в Лондонском университете. Далее в течение 7-ми лет (с 1915 по 1922 гг.) ученый заведовал кафедрой физиологии Новороссийского университета в Одессе, где смог создать свою физиологическую школу, основным направлением которой было изучение физиологии пищеварения. Здесь в 1915 г. вышла в свет его первая монография «Внешняя секреция пищеварительных желез», основанная на исследовании физиологической школы И. П. Павлова [9, с. 100].

В период смены политической власти в Одессе (1917 – 1920) Б. П. Бабкин занимал активную гражданскую позицию, устраивал на работу беженцев из Петербурга и Москвы, ходатайствовал по делам безработных, уволенных из учебных заведений,

собирал подписи об освобожденных арестованных. В период с 1921 по 1922 гг. Бабкин являлся ответственным работником Американской организации помощи голодающим. Он открыто протестовал против насильственных мер по отношению к преподавателям университета со стороны Одесского губернского народного образования. В это же время он организовывал встречи ученых, в том числе Петербурга и Москвы, на которых обсуждались фундаментальные проблемы физиологии и затрагивались общечеловеческие проблемы развития личности и общества, а также проблемы вероисповедания [15, с. 56]. Следствием данной деятельности явился арест ученого в августе 1922 г. и административная высылка из России со следующей формулировкой: «Правый радикал, антисемит, активный противник советской власти. Группирует вокруг себя эту часть профессуры. Лекции читал очень мало. Служит в Американской организации помощи голодающим, где является крупной величиной. Тип вредный» [15, с. 100]. Б. П. Бабкин был выслан из Одессы вместе с другими семнадцатью «инакомыслящими» профессорами на корабле, отплывающем в Турцию. В течение двух последующих лет он работал в Физиологической лаборатории Лондонского университетского колледжа, куда его пригласил профессор Э. Старлинг. В Лондонском университете Б. П. Бабкин повторно защитил диссертацию на звание доктора медицины, что давало ему право преподавать в университетах Великобритании.

В 1924 г. Б. П. Бабкин, получив мировую известность, избрал новое место для научной работы. Русского ученого-эмигранта приютила Канада. Он уехал по приглашению в Галифакс, чтобы занять должность профессора физиологии в университете Далхаузи, где ему предложили работать в собственной экспериментальной лаборатории. Здесь Б. П. Бабкин мог работать самостоятельно, к чему стремился всю свою жизнь, организовал физиологический практикум с демонстрацией методов И. П. Павлова в области физиологии пищеварения и условных рефлексов. Через 4 года ученый был приглашен в Монреаль в университет Мак-Гилла на должность профессора-исследователя в лаборатории физиологии и экспериментальной медицины на медицинском факультете. Вместе с деканом этого факультета Чарльзом Ф. Мартином физиолог разработал междисциплинарную программу по теоретической медицине для университетов, которая в 1943 г. была отмечена присуждением русскому ученому степени доктора юриспруденции [13, с. 56].

Работая в Канаде, Б. П. Бабкин вел не только научную, но и обширную педагогическую работу. Продолжая традиции своего учителя И. П. Павлова, он подготовил 36 докторов наук, оборудовал в универ-

ситете Мак-Гилла «беззвучную» павловскую комнату (1936) для проведения экспериментов по условным рефлексам, в которой позже еще один ученик И. П. Павлова Л. Андреев обучал сотрудников университета работе с условными рефлексам.

В 1942 г. Б. П. Бабкин ушел в отставку, но продолжал сотрудничать с Неврологическим институтом Монреальского университета, где ему предоставили небольшую лабораторию для работы.

Следует отметить, что, как и многие ученики И. П. Павлова, Б. П. Бабкин, находясь в эмиграции, активно пропагандировал учение и методы учителя в области физиологии пищеварения и условных рефлексов, переводил его труды. Еще в 1928 г. вместе с американскими коллегами он перевел на английский язык книгу Ивана Петровича «Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности животных» [9, с. 101]. В 1949 г. он выпустил на английском языке еще одну книгу «И. П. Павлов. Биография», получившую всемирную известность. В 1924 г. в юбилейной статье, посвященной своему учителю, Б. П. Бабкин пророчески писал: «И если когда-нибудь русский народ поймет, что с революцией он потерял больше, чем выиграл, и что счастье всего народа и каждого человека в отдельности неразрывно связано с непрерывным развитием и усовершенствованием его национальных свойств и дарований, он страстно бросится на собиране своих затоптанных и растерянных духовных сокровищ. В этом случае жизнь и деятельность Ивана Петровича Павлова станет предметом тщательного изучения и глубокого почитания» [9, с. 101].

За свои фундаментальные работы в области физиологии высшей нервной деятельности и гастроэнтерологии Б. П. Бабкин был избран в члены Королевского общества Великобритании, Королевского общества Канады, Германской академии естествоиспытателей Леопольдина, президентом Общества гастроэнтерологов «Сигма X», награжден медалью им. Флавена (Королевское общество Канады), медалью Фриденвальда (Общество гастроэнтерологов США) [19].

Крупнейшим ученым-физиологом русского зарубежья первой волны является Глеб Васильевич Анреп. Он родился в 1889 г. в семье барона В. К. фон Анрепа — профессора судебной медицины, первого ректора Женского медицинского института в Петербурге, депутата Государственной думы. Высшее образование получил в Военно-медицинской академии (где учился до 4 курса) и далее в Юрьевском университете. В студенческие годы он заинтересовался лекциями и опытами И. П. Павлова и стал специализироваться в области физиологии. В 1912 г. Г. В. Анреп начал свою исследовательскую работу в области физиологии в лаборатории И. П. Павлова. Летом того же года по

предложению И. П. Павлова Г. В. Анреп был командирован в Англию, в Лондонский университетский колледж, где убедительно продемонстрировал профессору Э. Старлингу новый факт наличия, наряду с гуморальной, также и нервной регуляции секреции поджелудочной железы (в частности, действие блуждающего нерва). Еще дважды по рекомендации И. П. Павлова молодой ученый выезжал в Великобританию (1913, 1914). Это были плодотворные встречи как для русской, так и английской физиологии, о чем свидетельствует появление в 1915 г. специального очерка об исследованиях школы И. П. Павлова и его учеников в известном руководстве по общей физиологии В. Бейлиса, что в немалой степени способствовало популяризации работ И. П. Павлова за рубежом.

В 1913 г. Г. В. Анреп был избран членом Британского физиологического общества (одного из старейших в Великобритании, основанного в 1862 г.) и получил возможность публиковать свои статьи в английском «Journal of Physiology».

С началом Первой мировой войны Г. Анреп был мобилизован и работал врачом полевого госпиталя. В 1916 г. был ранен, демобилизован, за воинскую храбрость награжден Георгиевским крестом. Затем был прикомандирован к Военно-медицинской академии и возобновил научную работу под руководством своего учителя на кафедре физиологии. Одновременно поступил практикантом в Физиологический отдел Института экспериментальной медицины, где выполнял обязанности помощника заведующего отделом И. П. Павлова.

В 1920 г. произошло переломное событие в жизни ученого — эмиграция в Великобританию. Здесь он занимал должность ассистента в университетском колледже Лондона, вскоре успешно защитил докторскую диссертацию и получил степень доктора медицины. В 1925 г. Г. В. Анреп получил английское гражданство и перешел на работу в Кембриджский университет, где начал преподавать физиологию в должности доцента. В 1928 г. Г. В. Анреп был избран членом Лондонского королевского общества и удостоен диплома доктора искусств Кембриджа.

В 1931 г. в жизни Г. В. Анрепа снова произошел переломный момент, связанный с изменением места жительства. Вместе со своей семьей ученый переехал в Египет, где в Каирском университете Глеб Васильевич возглавил кафедру физиологии на медицинском факультете вплоть до самой смерти, до 1955 г. Здесь он основал физиологическую школу на традициях учения своего русского учителя, занимался исследованиями человеческих условных рефлексов, проводил опыты на собаках. Помимо кафедры физиологии, Г. В. Анреп имел собственную физиологическую лабораторию в Каирском университете, где подготовил большую группу талантливых египетских физиологов.

Работы ученого по изучению условных рефлексов, физиологии пищеварения и физиологии кровообращения были удостоены высоких научных наград мирового уровня, в том числе премии Э. Шарпей-Шефера (президента Британского физиологического общества), премии Вест Майкла и др.

Кроме научной деятельности, в эмиграции Г. В. Анреп был известен как единственный переводчик трудов И. П. Павлова на английский язык. Именно к нему обращались ученые с просьбой о переводе и передаче трудов академика. Благодаря Г. В. Анрепу мировая физиологическая наука познакомилась с павловскими «Лекциями о работе больших полушарий головного мозга», переведенными Анрепом и опубликованными на английском языке в Оксфорде в 1927 г.

Несмотря на эмиграцию, учитель и ученик поддерживали тесные отношения на протяжении всей жизни, встречались в зарубежных поездках (на 11-м международном физиологическом конгрессе в Эдинбурге в июле 1923 г., 12-м международном физиологическом конгрессе в Бостоне в августе 1929 г., Психологическом конгрессе в Нью-Хейвене в сентябре 1929 г. и др.) [7, с. 30 – 32; 9, с. 98 – 100; 15, с. 38 – 39; 19].

Еще один ученик великого академика И. П. Павлова, оказавшийся в эмиграции и продолживший дело своего учителя в США, — гистолог Александр Александрович Максимов. Родился в 1874 г. в Петербурге в православной купеческой семье. Получив среднее образование, в 1891 г. поступил в Военно-медицинскую академию. Еще во время обучения в Академии он выполнил свои первые научные работы, а за исследование «Гистогенез экспериментально вызванного амилоидного перерождения печени у животных», опубликованном в журнале «Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии», он был удостоен золотой медали.

В 1896 г. А. А. Максимов окончил Академию лучшим из 109 выпускников, ему присудили премию профессора И. Ф. Буша с занесением его имени на почетную мраморную доску. После окончания Академии он был прикомандирован к Клиническому военному госпиталю, а позже был назначен на пост преподавателя патологической анатомии Военно-медицинской академии на три года. За это время им создано несколько работ описательного характера. Исследование «К вопросу о патологической регенерации семенной железы» (1898), выполненное на стыке сопредельных научных дисциплин — гистологии, патологической анатомии и физиологии, стало диссертацией на степень доктора медицины. В ходе этой работы им были выполнены хронические эксперименты на разнообразных животных.

В 1900 – 1901 гг. А. А. Максимов работает в Германии в г. Фрейбург, а также сотрудничает с лабо-

раторией немецкого патолога Эрнста Циглера. В 1903 г. ученого избирают профессором кафедры гистологии и эмбриологии Военно-медицинской академии. С этого момента на кафедре начинаются активные научные исследования в области гистогенеза крови и соединительной ткани у различных животных. В 1909 г. профессор А. А. Максимов впервые в отечественной науке ввел в научный оборот термин «стволовая клетка» в статье, опубликованной на немецком языке. Несомненной научной заслугой А. А. Максимова считают то, что он выдвинул положение о стволовых клетках во взрослом организме, в частности, о стволовой клетке крови.

Следуя традициям экспериментальной деятельности И. П. Павлова, А. А. Максимов настойчиво внедрял в своих исследованиях новый метод экспериментальной гистологии — метод тканевых культур. Результатом этих исследований стала монография ученого, в которой подробно описан метод и охарактеризована морфология основных клеток соединительной ткани в культуре. Изучение столь серьезного вопроса, как происхождение клеток крови, требовало постановки множества экспериментов, поэтому А. А. Максимов публикует целую серию научных работ под общим заголовком «Изучение крови и соединительной ткани», каждая из которых была посвящена какому-либо одному аспекту изучаемой проблемы. Всего вышло десять таких статей.

Нельзя не отметить, что А. А. Максимов явился автором еще одной работы, которая принесла ему огромную известность не только в России, но и за рубежом. Речь идет о публикации учебного пособия, первая часть которого «Основы гистологии (учение о клетках)» была опубликована в 1914 г., а годом позже увидела свет вторая часть пособия «Учение о тканях» [15, с. 380]. За плодотворную научную деятельность в 1920 г. А. А. Максимов был представлен своим учителем академиком И. П. Павловым в член-корреспонденты Российской академии наук по физико-математическому отделению. Представление заканчивалось следующими словами: «К сожалению, в высшей степени энергичная до недавнего времени научная деятельность профессора Максимова ныне остановилась вследствие полной материальной разрухи в лаборатории» [15, с. 380].

Установление советской власти в России стало причиной эмиграции ученого и его семьи первоначально в Финляндию, а затем в США в феврале 1922 г. Уже в апреле 1922 г. А. А. Максимов начал работу в качестве профессора кафедры анатомии в Чикагском университете, а также возглавил лабораторию экспериментального исследования тканей в университете. Множество научных разработок А. А. Максимова были обобщены им в блестя-

щей монографии «Соединительная ткань и кровеносные ткани». Этот фундаментальный труд российского ученого содержит критический и полный обзор литературы по предмету и основательные обобщения доминирующих гипотез, теорий и фактов, существующих в этой противоречивой области гистологии. Кроме того, работа снабжена большим количеством великолепных иллюстраций, выполненных самим автором.

Нельзя не отметить, что собственный учебник по гистологии А. А. Максимова выдержал три издания в нашей стране. Незадолго до смерти он принялся за подготовку американского варианта руководства по гистологии. Вышедший учебник выдержал семь посмертных изданий в США, четыре — в Испании, одно — в Португалии и одно в Корее. До сих пор эти учебники являются классическими образцами иллюстрированных руководств по гистологии.

Важно отметить, что, помимо научно-педагогической деятельности, А. А. Максимов известен тем, что имел чин действительного статского советника, был членом русского Общества охраны народного здоровья, обладал многими премиями и правительственными наградами. Скончался ученый в 1928 г. в Чикаго от приступа стенокардии. Вспоминая о своем учителе, профессор и близкий друг семьи Максимовых У. Блюм писал в некрологе: «Независимо от того, что принесет будущее в области изучения крови и соединительной ткани, я более чем уверен, что наблюдения Максимова, которые были сделаны на высочайшем экспериментально-гистологическом уровне, все равно будут иметь значение. Они будут представлять основу для дальнейших разработок по вопросам нормальной и патологической гистологии, гистогенезу крови и соединительной ткани, области, которую он сделал такой интересной» [11].

Великобритания стала второй научной родиной еще одного российского ученого, который косвенно затрагивал в своих работах учение И. П. Павлова, но, тем не менее, находился с ним в непосредственном контакте, — доктора медицины, патофизиолога, геронтолога и бактериолога Владимира Георгиевича Коренчевского. Родился будущий ученый в семье чиновника в 1880 г. Образование получил в Военно-медицинской академии в Петербурге. Специализировался на кафедре фармакологии у профессора Н. П. Кравкова. В студенческие годы был удостоен золотой медали имени Тучемского за работу «Сравнительно-фармакологические исследования о действии ядов на одноклеточных животных» [15, с. 307]. По окончании Академии получил диплом лекаря с отличием. Работал ординатором и заведующим химико-бактериологической лабораторией Харбинского сводного госпиталя № 1 на Дальнем Востоке. В Монголии участвовал в борьбе с чумой. По окончании Русско-японской войны

1904 — 1905 гг. В. Г. Коренчевский приехал в Москву, где работал на медицинском факультете Московского университета. Прошел стажировку по бактериологии у профессора Г. Н. Габричевского, однако после его смерти профессиональные интересы ученого изменились в сторону патологии. В 1908 г. В. Г. Коренчевский был утвержден в должности ассистента кафедры общей и экспериментальной патологии Московского университета. Летом этого же года он посетил Пастеровский институт в Париже, где познакомился с И. И. Мечниковым. В 1909 г. Владимир Георгиевич защитил диссертацию на степень доктора медицины по теме «К учению о желудочно-кишечном самоотравлении», что дало ему возможность занять должность приват-доцента Московского университета на кафедре общей и экспериментальной патологии.

В 1910 г. В. Г. Коренчевский как уже состоявшийся молодой ученый был приглашен И. П. Павловым в Петербург для работы в Физиологическом отделе Института экспериментальной медицины и на кафедре физиологии Военно-медицинской академии. За довольно короткий срок им были выполнены исследования, специфика которых отражена в названиях его публикаций в «Архиве биологических наук» за 1910 г.: «Влияние желчно-кислых солей в их комбинации с энтерокиназой на ферменты панкреатической железы», «Влияние экспериментального малокровия на отделение и состав поджелудочного сока» и др. Возвратившись в Москву, В. Г. Коренчевский в течение года работал в Московском университете. В январе 1912 г. он был утвержден в должности экстраординарного профессора на кафедре общей и нормальной патологии Военно-медицинской академии, где выполнил ряд блестящих работ в области физиологии пищеварения, патофизиологии, эндокринологии и онкологии [9, с. 102].

В годы Первой мировой войны В. Г. Коренчевский по совместительству работал в Обществе Красного Креста (член Совета складов). После Октябрьской революции 1917 г. он вошел в состав хозяйственного комитета Военно-медицинской академии. Как делегат от Академии он принимал участие в организации просветительских лекций при научно-медицинском отделе Наркомпроса.

В апреле 1919 г. начинается «эмигрантский период» в жизни ученого. В. Г. Коренчевский был командирован на Биологическую станцию Академии наук в Севастополе. В том же году он присоединился к Белой армии и с ее частями покинул Россию [9, с. 102]. Великобритания стала первым государством, которое приютило ученого. Здесь он получил британское гражданство. В Лондоне организовал и возглавил Русскую академическую группу, а также вошел в состав Международного комитета помощи русским в Лондоне. Об этом свидетель-

ствуют материалы 1-го съезда Русских академических организаций, состоявшегося в Праге в октябре 1921 г. На съезде В. Г. Коренчевский представлял группу русских ученых из Великобритании. Активная работа на этом посту, а также его участие во многих других общественных организациях российской эмиграции выдвинули Владимира Георгиевича в число лидеров российских ученых-эмигрантов [15, с. 308]. В 1928 г. в Белграде он был избран председателем 4-го съезда Русских академических организаций, правление которого поручило ученому разработать проект «Делового объединения российской эмиграции». В 1930 г. вышла посвященная этому вопросу брошюра ученого «Почему нужно деловое объединение русской эмиграции». Ее содержание составил доклад, сделанный им уже на 5-м Съезде Русских академических организаций в Софии в сентябре 1930 г. Речь в брошюре шла об актуальном для того времени политическом, экономическом и культурном объединении всех русских беженских организаций. Объясняя цель проекта «Делового объединения эмиграции», В. Г. Коренчевский сослался на деятельность профессора Питирима Сорокина, имевшего определенный опыт такой работы в Соединенных Штатах, и привел выдержку из его письма: «Объединение необходимо. К этому побуждают русских в Америке примеры других наций, к числу таковых относятся и примеры ирландцев, итальянцев, евреев и других, занимающих в Америке очень влиятельное положение, благодаря организованности, умеющих путем объединения защищать свои интересы» [19]. На 5-м съезде Русских академических организаций по докладу В. Г. Коренчевского была принята резолюция о вхождении Союза русских академических организаций за рубежом в парижское объединение 4-х эмигрантских организаций (Земгор, Красный Крест, Студенческий комитет и Союз инвалидов) и в Совецательный Комитет беженских частных организаций при Верховном комиссаре по беженским делам в Лиге Наций.

Безусловно, кроме активнейшей общественной деятельности за границей, В. Г. Коренчевский был известен прежде всего как ученый-патологический геронтолог и бактериолог. Авторитет Владимира Георгиевича в научной эмигрантской среде был необыкновенно высок. Об этом свидетельствует книга «Русская научная организация и работа русских естествоиспытателей за границей» (1935), написанная профессором М. М. Новиковым, который назвал имена трех выдающихся русских ученых-учеников И. П. Павлова, успешно работавших в годы первой волны эмиграции в Великобритании по биологической проблематике (Г. В. Анреп, В. Г. Коренчевский и В. П. Уваров).

С 1920 по 1945 гг. В. Г. Коренчевский совмещал работу старшего научного сотрудника

Листеровского института превентивной медицины с деятельностью в Медицинском исследовательском центре. В течение этого периода интересы Владимира Георгиевича были связаны с изучением механизма действия витаминов и гормонов. Этой теме он посвятил более 100 статей, опубликованных в научных журналах Великобритании и США. Результатом данных исследований явилось получение Нобелевской премии за открытие антиневротического витамина (В1) и витамина роста (А) [9, с. 102].

В последние годы жизни В. Г. Коренчевский приступает к изучению проблем геронтологии, интерес к которой возник у него еще в России. Как вспоминал сам Владимир Георгиевич, его увлечение геронтологией началось в 1906 г., под влиянием визита в Московский дом для престарелых людей, внешний вид и здоровье которых ввели его в шок. Осознав, что болезни пациентов связаны с сильными возрастными изменениями, он уже тогда решил посвятить себя изучению физиологии и патологии старения [19]. В 1945 г. в Оксфорде он основал Геронтологическую лабораторию, которая размещалась в Отделе зоологии и сравнительной анатомии, а затем в Физиологической лаборатории Оксфордского университета.

После 1952 г., когда В. Г. Коренчевский вышел в отставку с поста директора, Оксфордская геронтологическая лаборатория была переведена в госпиталь Святого Бартоломею в Лондон. В это время его научные интересы сконцентрировались на теоретической работе. Он издал несколько научных обзоров по проблеме физиологии старения. Теме геронтологии ученый посвятил два обзора. В одном из них был дан анализ развития геронтологии в Великобритании (опубликован в 2-х номерах «*Journal of Gerontology*» за 1951 — 1952 гг.). В другом рассказывалось о Международной ассоциации геронтологов и развитии исследований в этой области.

Один из известных английских геронтологов писал о В. Г. Коренчевском следующее: «Из всего, что когда-либо делал Коренчевский, самым важным был тот огромный интерес к исследованиям в области геронтологии, которым он буквально заразил весь мир» [9, с. 103]. Он основал в Великобритании «Клуб старения», который вскоре был переименован в «Британское общество по изучению старения». В. Г. Коренчевский был основателем и пожизненным членом правления Международной геронтологической ассоциации. Выдающийся исследователь в области геронтологии, доктор Е. В. Коудри, сказал о В. Г. Коренчевском: «Он стал истинным отцом геронтологии и не только в Британии, но и во всем мире» [15, с. 308].

В 1961 г. в США была опубликована большая обзорная монография ученого «*Physiological and Pathological Ageing*», посвященная физиологии и патологии старения, с большой библиографией

русских и зарубежных работ. Редактор книги — Джеффри Н. Борн — написал в предисловии: «Я рассматриваю свою работу по подготовке книги Коренчевского к публикации как привилегию и большую честь. Это единственная в своем роде книга, это — энциклопедия, содержащая многочисленные факты, содержащая множество идей, содержащая большой обзор малоизвестной русской литературы по этому вопросу, поданный как философский обзор по изучению старения» [15, с. 308].

Значительный интерес для истории отечественной физиологии представляет жизнь и деятельность еще одного ученика И. П. Павлова в эмиграции, физиолога и гастроэнтеролога Василия Николаевича Болдырева. Будущий ученый родился в Воронеже в 1872 г. в купеческой семье. Служил в пехоте. Учился в Чугуевском юнкерском пехотном училище. В 1893 г. поступил в Военно-медицинскую академию, которую закончил с отличием. По окончании Академии работал земским врачом в Закавказье.

Хотелось бы отметить, что судьба В. Н. Болдырева мало изучена в отечественной историко-медицинской науке, по сравнению с остальными учениками И. П. Павлова, уехавшими за границу. Сведений о его жизни и деятельности в эмиграции крайне мало. Известно, что в 1901 г. он вернулся в Петербург, где сначала поступил на работу в факультетскую терапевтическую клинику Женского медицинского института, а затем перешел в возглавляемый И. П. Павловым Физиологический отдел Института экспериментальной медицины. Именно этот период жизни Василия Николаевича с 1902 по 1905 гг., когда он работал под руководством И. П. Павлова, стал наиболее плодотворным для Болдырева как ученого. Он ассистировал И. П. Павлову в проведении лекционных демонстраций в Академии на кафедре физиологии. Под руководством Ивана Петровича молодой ученый в течение трех лет проводил серию экспериментальных исследований в области физиологии пищеварения. Одно из них — «Периодическая работа пищеварительного аппарата при пустом желудке» — стало основой его диссертационной работы на звание доктора медицины, которое было присвоено ему в 1904 г. Более того, в 1904 г. за работу по дифтерии и стрептококковым заболеваниям ученый был награжден премией имени Покровского, а в 1905 г. за исследование «Психическое возбуждение слюнных желез» награжден премией имени И. П. Павлова, которая выдавалась Обществом русских врачей Петербурга за лучшие работы в области физиологии. Работая в Институте экспериментальной медицины, ученый сотрудничал с отделением по изготовлению противодифтерийной сыворотки и институтом Пастера в Париже [19].

В 1907 г. Василий Николаевич был избран приват-доцентом кафедры физиологии Военно-медицинской академии. Вместе с другими учениками И. П. Павлова он часто выезжал за границу в научные командировки. В 1906 — 1907 гг. в Берлине занимался исследованием пищеварительных ферментов под руководством нобелевского лауреата Эмиля Фишера [3].

В 1912 г. В. Н. Болдырев избран профессором кафедры фармакологии Казанского университета. Помимо гастроэнтерологии, круг его научных интересов расширился за счет изучения токсикологии и фармакологии. Он выпустил в Казани «Краткое пособие для практических занятий студентов по фармакологии» (1913), «Программу по фармакологии» (1915), в «Казанском медицинском журнале» выходили его статьи, посвященные механизму действия лекарств [4].

В годы Первой мировой войны ученый работал в Российском отделении Красного Креста консультантом по защите от отравляющих газов. В 1916 г. по линии Красного Креста был командирован во Францию и Великобританию. Возвратившись в декабре 1918 г. в Россию, принял решение эмигрировать. Сначала он выехал в Японию, где в 1919 — 1921 гг. читал лекции по физиологии пищеварения в университетах Токио, Осаки и Киото. В 1922 г. переехал в США. В течение последующих 18 лет В. Н. Болдырев организовал и возглавлял так называемую «Павловскую лабораторию», созданную при Санатории доктора Келлога в Баттл-Крике (США, штат Мичиган). Работая в США, В. Н. Болдырев продолжал исследования по гастроэнтерологии и эндокринологии панкреатической железы, публиковал большие обзоры по важнейшим направлениям физиологии пищеварения в ведущих физиологических изданиях США и других стран мира.

Как и все ученики И. П. Павлова, живущие в эмиграции, В. Н. Болдырев поддерживал тесные отношения со своим учителем. В 1923 г. И. П. Павлов приезжал в Баттл-Крик, после чего написал в письме к жене: «Болдырев с целой своей семьей живет здесь вполне хорошо, имея специально для него построенную лабораторию. Житье здесь скажем прямо чудное» [19].

Профессор В. Н. Болдырев скончался в возрасте 74 лет и похоронен в Баттл-Крике.

Эмигрантом был вынужден стать еще один ученик академика И. П. Павлова — русский гистолог Николай Константинович Кульчицкий. Он родился в семье офицера царской армии. Начальное образование получил в Тамбовской гимназии, которую окончил с отличием. Поступил на медицинский факультет Харьковского университета. В 1879 г. удостоен звания лекаря с отличием и оставлен в университете как стипендиат для подготовки к профессорскому званию. В 1892 г. Николай Кон-

стантинович получил степень доктора медицины и приступил к чтению лекций по гистологии в Харьковском университете в звании приват-доцента. Н. К. Кульчицкий почти 20 лет работал на кафедре гистологии и эмбриологии, совмещая должность профессора кафедры с должностью декана медицинского факультета Харьковского университета и гласного Харьковской городской думы [9, с. 103–104]. В течение 4-х лет Н. К. Кульчицкий занимал должность декана медицинского факультета, а в 1898 и в 1911 гг. был председателем Государственной испытательной медицинской комиссии.

Как гистолог, профессор Н. К. Кульчицкий имел всемирно известную репутацию. Ему принадлежат несколько уникальных методов гистологического окрашивания, получивших широкое распространение, в частности, метод окрашивания миелина гематоксилином уже около века используется гистологами и невропатологами. Монография ученого «Основы гистологии животных и человека» с 1902 по 1912 гг. выдержала пять изданий и была удостоена премии имени выдающегося русского анатома и физиолога академика П. А. Загорского в Военно-медицинской академии. Н. К. Кульчицкому принадлежат открытия «энтерохромоаффинны» клеток кишечного эпителия, слезной железы у крыс и слепышей, благодаря чему была установлена родственная связь между двумя семействами грызунов. Им описаны специальные образования в лимфатической системе пищевода. Гистологические препараты Николая Константиновича были удостоены золотой медали 1-й Всероссийской гигиенической выставки в 1893 г.

Важно отметить, что, помимо научной деятельности, общественная деятельность Николая Константиновича была многогранной. В 1910 г. Н. К. Кульчицкий оставил Харьковский университет, вышел в отставку, но продолжил работу на государственной службе в должности министра ирригации. В 1912 г. был выбран действительным статским советником и назначен попечителем Казанского учебного округа, который включал 4 высших учебных заведения, 124 средние школы, 27 педагогических организаций и тысячи профессиональных школ [9, с. 104]. В 1913 г. Совет экспертов при Всероссийской гигиенической выставке в Петербурге наградил ученого дипломом «За содействие в деле устройства занятий по школьной гигиене на курсах учителей в Министерстве образования в Казани». С 1914 по 1916 гг. Н. К. Кульчицкий занимал пост попечителя Учебного округа в Петербурге. Работая на этой должности, он вошел в близкий служебный контакт с Николаем II, который назначил его сенатором. Более того, император представил ученого к награждению орденом Святого Станислава I степени, в декабре 1916 г. назначил министром народного образования.

В 1918 г. Н. К. Кульчицкий был арестован большевиками. Как пишет доктор биологических наук, сотрудник Института истории естествознания и техники им. С. И. Вавилова РАН Т. И. Ульянкина, по какой-то причине, которой он сам так и не смог никогда найти объяснения, избежал трагической судьбы, которая постигла многих министров Российской империи [9, с. 104]. В России он оставался еще три года с надеждой, что его служба и опыт смогут стать полезными отечеству. Ему позволили вернуться в Харьков, где он зарабатывал на жизнь неожиданным способом — продажей мыла собственного производства. Такой поворот в профессии сам Николай Константинович объяснял тем, что, как гистолог, он когда-то изучал производство мыла, использовавшегося для пропитки гистологических тканей. Этот опыт пригодился и спас его семью в самые трудные и голодные годы Гражданской войны.

В конце 1918 г. Н. К. Кульчицкий вместе с семьей оставил Харьков и пешком добрался до Севастополя. Т. Н. Ульянкина пишет, что, по воспоминаниям ученого, этот переход занял 22 дня [18]. Какое-то время ученый тщетно надеялся, что его служба может быть полезна родине. Однако в 1921 г. на британском судне, перевозившем беженцев из Крыма, ученый вместе с семьей навсегда покинул Россию. Когда он прибыл в Лондон, у него буквально не было ни единого пени. Ему помог английский физиолог Эллиот Смит, предложивший работу в Отделе анатомии Лондонского университета. Работая преподавателем, Н. К. Кульчицкий смог получить исследовательский грант, что позволило ему продолжить начатую еще в России работу по изучению нервных окончаний в мышцах. Ученый описал 2 типа эфферентных окончаний в поперечно-полосатой мускулатуре, один из которых связан с иннервацией, идущей от мозга. Статья Н. К. Кульчицкого под названием «Нервные окончания в мышцах» была опубликована в английском журнале «Journal of Anatomy» в январе 1924 г. Она получила высокую оценку выдающегося английского физиолога Джона Ирвина Хантера, который отметил ее в журнале «British Medical Journal». Между учеными завязалась личная дружба, длившаяся недолго в связи со скоростижной смертью английского ученого [9, с. 105]. Н. К. Кульчицкий взялся написать о Дж. Хантере воспоминания, которые закончил в ночь на 28 января 1925 г. Но буквально через день, 29 января 1925 г., в дату своей 69-й годовщины, русский ученый стал жертвой несчастного случая. Он по рассеянности вошел в пустую шахту не работавшего лифта в Лондонском университете и разбился насмерть [19]. На панихиде Николая Константиновича выступил профессор Э. Смит, который сказал: «Мы никогда больше не увидим в лаборатории нашего доброго друга. Его

трагическая смерть, последовавшая вслед за его не менее трагической жизнью, оставила в наших сердцах горечь личной потери замечательного, мужественного, скромного и любимого человека». В некрологе также говорилось, что профессор Н. К. Кульчицкий был членом тайного Совета России, членом-корреспондентом Императорской Российской академии наук, почетным членом Анатомических обществ Великобритании и Ирландии, кавалером ордена Почетного Легиона [9, с. 105].

Список блестящих исследователей-физиологов, учеников И. П. Павлова, эмигрировавших за границу в период смены политической власти в России в начале XX в., далеко не исчерпывается именами, которые приведены в данной статье. Их значительно больше. Традиции отечественной физиологической научной школы, разработанные И. П. Павловым, получили признание и высокую оценку за рубежом в крупнейших научных центрах по физиологии Европы и Америки, благодаря деятельности его учеников и последователей в эмиграции. Они действительно были личностями с большой буквы. Они внесли неоценимый вклад в разработку оригинальных научных направлений физиологии, занимались педагогической деятельностью, создали в университетах физиологические лаборатории для проведения экспериментов. Физиологи-эмигранты были тесно связаны не только с развитием отечественной физиологии, но и с общественной жизнью своей родины, с охраной народного здоровья. Несмотря на бездну различий в судьбах, главное, что их объединяло, — любовь к науке, России, желание принести пользу человечеству. Их идеи и открытия остаются творчески интересными не только для их современников, но и последующих поколений. Не подлежит сомнению высказывание председателя Московского научного общества историков медицины, профессора М. Б. Мирского о том, что медицина зарубежья — составная часть российской и мировой медицины, служившая обществу тех стран, где жили и работали российские ученые [12, с. 397].

ЛИТЕРАТУРА

1. Агамович, Г. В. Вклад российской эмиграции в мировую культуру / Г. В. Агамович. — Париж: Изд-во В. Вырубова, 1961. — 18 с.

2. Ахиезер, А. Эмиграция из России: культурно-исторический аспект / А. Ахиезер // Свободная мысль. — 1993. — № 7. — С. 70 — 78.

3. Болдырев Василий Николаевич // URL: <http://ru.wikipedia.org/>.

4. Болдырев Василий Николаевич (1872 — 1946) // И. П. Павлов — первый Нобелевский лауреат России. Т. 3: Ученики и последователи Павлова / А. Д. Ноздрачев [и др.]. — СПб.: Гуманистика, 2004. — С. 91 — 94.

5. Бякина, В. П. Академик И. П. Павлов: штрихи к биографии / В. П. Бякина, И. В. Зимин, В. Г. Качалова // Ученые Записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2007. — Т. XIV. — № 2. — С. 11 — 15.

6. Казнина, О. А. Русские в Англии: русская эмиграция в контексте русско-литературных связей в первой половине XX века / О. А. Казнина. — М.: Наследие, 1997. — 415 с.

7. Квасов, Д. Г. Физиологическая школа И. П. Павлова. Портреты и характеристики сотрудников и учеников / Д. Г. Квасов, А. К. Федорова-Грот. — Л.: Наука. Ленингр. отделение, 1967. — 300 с.

8. Кудрякова, Е. Б. Российская эмиграция в Великобритании в период между двумя войнами / Е. Б. Кудрякова. — М.: РАН ИНИОН, 1995. — 66 с.

9. Культурное и научное наследие российской эмиграции в Великобритании (1917 — 1940). Кн. 2. — М.: Русский путь, 2002. — 520 с.

10. Лушина, К. А. Русская эмиграция в 1920 — 1940 годы: проблемы международного транзита и организации общественной деятельности в Париже: автореф. дис. ... д-ра ист. наук / К. А. Лушина. — Н. Новгород, 2009. — 25 с.

11. Максимов Александр Александрович // URL: <http://ru.wikipedia.org/>.

12. Мирский, М. Б. Российское медицинское зарубежье / М. Б. Мирский // Культурное наследие российской эмиграции (1917 — 1940 гг.). РАН. Кн. 1 / под общ. ред. Е. П. Чельшева, Д. М. Шаховского. — М.: Наследие, 1994. — С. 383 — 397.

13. Ноздрачев, А. Д. И. П. Павлов — первый Нобелевский лауреат России. Т. 1: Нобелевская эпопея Павлова / А. Д. Ноздрачев [и др.]. — СПб.: Гуманистика, 2004. — 528 с.

14. Раев, М. И. Россия за рубежом: История культуры русской эмиграции: 1919 — 1939 / М. И. Раев. — М.: Прогресс-Академия, 1994. — 296 с.

15. Русское зарубежье. Золотая книга эмиграции. Первая треть XX века: энцикл. Биограф. слов. — М.: РОССПЭН, 1997. — 748 с.

16. Синельников, В. Е. Профессор Б. П. Бабкин — ученый, гуманист России и Канады / В. Е. Синельников // Успехи физиол. наук. — 1993. — № 1. — С. 101 — 103.

17. Ульянкина, Т. И. Коренчевский Владимир Георгиевич (1880 — 1959) / Т. И. Ульянкина // URL: <http://www.pseudology.org/>.

18. Ульянкина, Т. И. Российские ученые и инженеры-эмигранты (1920 — 1950-е гг.) / Т. И. Ульянкина. — 2000 // URL: <http://www.ihst.ru/projects/emigrants/>.

19. Ульянкина, Т. И. Русские ученые в Великобритании (1917 — 1940 гг.) / Т. И. Ульянкина // Русский мир. — 2000. — № 1 // URL: <http://www.russkyimir.ru/>.

© О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, О. А. Суховская, 2012 г.
УДК 616.24:378.961(470.23-2)

**О. Н. Титова, Н. А. Кузубова,
О. А. Суховская**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НИИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ СПбГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета имени академика И. П. Павлова

*К 45-летию Научно-исследовательского института
пульмонологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*

Научно-исследовательский институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова является одним из ведущих учреждений России, занимающихся разработкой и совершенствованием новых методов диагностики и лечения больных заболеваниями органов дыхания. Он был основан 45 лет назад (распоряжение Совета Министров СССР от 26 апреля 1967 г.) как Всесоюзный научно-исследовательский институт пульмонологии (ВНИИП). Инициатор создания — выдающийся хирург, академик Ф. Г. Углов — стал его первым директором (1967 — 1972). Федор Григорьевич был одним из немногих хирургов в стране, выполнявших пневмонэктомию при хроническом гнойном процессе и раке легкого. Опыт научно-практической работы был обобщен в монографиях «Резекция легких» и «Рак легкого», за что в 1961 г. ученого удостоили Ленинской премии. Автор восьми монографий, сотен статей, спасший жизни десяткам тысяч людей, академик Ф. Г. Углов по праву считается пионером советской торакальной и кардиохирургии.

С 1972 г. ВНИИП возглавил член-корреспондент РАМН профессор Николай Васильевич Путов (1922 — 2007), который руководил и кафедрой госпитальной хирургии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. Под руководством профессора Н. В. Путова была разработана классификация заболеваний легких с учетом этиологии и патогенеза, включившая до трехсот заболеваний и патологических состояний и практически не изменившаяся до настоящего времени. Наряду с этим, доказана несостоятельность термина «хроническая пневмония», показана роль формирующейся эмфиземы легких в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Блестящий хирург и ученый Н. В. Путов осуществлял руководство первыми в стране операциями по

трансплантации трахеи и легких, разрабатывал принципы лечения острых инфекционных деструкций легких, тромбоэмболии легочной артерии, врожденной патологии органов дыхания, хирургических методов лечения диффузной эмфиземы легких.

В 1986 г. во ВНИИ пульмонологии был создан первый в стране диссертационный совет по пульмонологии и определена сфера деятельности пульмонологии как науки, занимающейся исследованиями закономерностей формирования системы органов дыхания в онто- и филогенезе, в норме и при различных патологических состояниях; изучением эпидемиологии, этиологии, патогенеза, патоморфологии, диагностики и клиники наследственных и приобретенных заболеваний респираторной системы; разработкой и совершенствованием методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний органов дыхания; организацией специализированной пульмонологической помощи населению. 22 января 1986 г. сотрудниками ВНИИП был подготовлен проект приказа Министерства здравоохранения № 117 «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию медицинской помощи больным неспецифическими заболеваниями легких», который явился прообразом сегодняшней организации лечения пациентов с болезнями органов дыхания в амбулаторных и стационарных условиях.

В 1991 г. ВНИИП был переименован в Государственный научный центр пульмонологии Российской Федерации, а в 1999 г. вошел в состав Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова как научно-исследовательский институт пульмонологии (НИИП СПбГМУ им. И. П. Павлова).

С 1999 по 2010 гг. НИИ пульмонологии возглавлял профессор М. М. Илькович, который внес большой вклад в развитие как научных аспектов респираторной медицины, так и практической пульмонологии, являясь на протяжении этого периода Главным пульмонологом Санкт-Петербурга. Под руководством М. М. Ильковича продолжались исследования диссеминированных процессов в бронхолегочной системе, на основе анализа которых была предложена классификация интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), сформулированы рекомендации по ведению больных ИЗЛ. Обобщенный опыт диагностики и лечения этой патологии показал, что своевременно установленный диагноз и адекватное лечение позволяют не только увеличить продолжительность жизни, но и улучшить ее качество, связанное со здоровьем, а также продлить трудоспособность.

Главным достоянием института являются талантливые ученые, которые на протяжении всех этих лет достойно представляли институт как в стране, так и зарубежом, и внесли значительный вклад

в развитие пульмонологии: профессора Г. Б. Федосеев, А. Н. Кокосов, В. Л. Толузаков, Ю. Н. Левашов, О. В. Коровина, А. В. Богданова, В. С. Щелкунов, Н. И. Егурнов, И. В. Походзей, Л. А. Вишнякова, Н. В. Сыромятникова, Н. В. Яковлева, О. В. Король и др. Они не только развивали научные направления, но и вели активную клиническую деятельность как в Ленинграде – Санкт-Петербурге, так и в СССР – России. Во ВНИИ пульмонологии была организована городская дифференциально-диагностическая комиссия (ДДК) с участием пульмонолога, рентгенолога, фтизиатра, торакального хирурга, которую возглавлял профессор В. Л. Толузаков, а в последующем – профессор А. Н. Кокосов. На ДДК рассматривались наиболее сложные клиничко-диагностические случаи, пациенты направлялись из лечебно-профилактических учреждений Ленинграда, консультативно-поликлинического отделения института. В настоящее время ДДК по-прежнему остается востребованной врачами практического здравоохранения и продолжает успешно функционировать. А. Н. Кокосов был первым Главным пульмонологом Ленинграда, организатором первой в стране пульмонологической бригады скорой помощи, основоположником специализированной респираторной помощи в регионе. На протяжении многих лет он возглавляет городское общество пульмонологов. Его труды, посвященные методам разгрузочно-диетической терапии, пользуются большой популярностью среди специалистов и пациентов. Ставшие традиционными «Байкальские чтения», которые на протяжении 10 лет проводятся под непосредственным его руководством, год от года собирают все больше слушателей.

Профессор Т. Е. Гембицкая участвовала в организации службы помощи детям и взрослым, больным муковисцидозом: в создании первого в России научно-методического центра помощи взрослым, больным муковисцидозом, внедрении методики неонатального скрининга заболевания, разработке регистра, системы лекарственного обеспечения, протоколов и стандартов ведения пациентов.

Ученые НИИ пульмонологии на протяжении всей истории его существования активно занимались образовательной деятельностью. Под руководством профессора В. Ф. Жданова была организована «астма-школа» для больных бронхиальной астмой; разработано методическое руководство по ее проведению. На ежемесячных «школах по пульмонологии» и «школах по детской пульмонологии» ведущие ученые института читают лекции и разбирают сложные клиничко-диагностические случаи для терапевтов, врачей общей практики, пульмонологов и педиатров города.

Сотрудники НИИ пульмонологии и сейчас продолжают вносить свою лепту в улучшение здоровья жителей нашего города: в 2011 г. был подготов-

лен проект региональной программы помощи при отказе от табакокурения для больных с заболеваниями органов дыхания; директор института доктор медицинских наук О. Н. Титова и заведующая отделом доктор биологических наук О. А. Суховская являются членами городского Координационного совета по борьбе с табакокурением. О. Н. Титовой и Н. А. Кузубовой разработан проект организации и функционирования городского респираторного центра, завершается работа по созданию регистра больных хронической обструктивной болезнью легких с тяжелой дыхательной недостаточностью.

Научно-практическая деятельность НИИ пульмонологии осуществляется при взаимодействии с ведущими научными и практическими учреждениями Санкт-Петербурга, России, стран ближнего и дальнего зарубежья, среди которых НИИ фтизиопульмонологии РосЗдрав, НИИ микробиологии им. Пастера, НИИ геронтологии, НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, НИИ гриппа СЗО АМН, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Институт физиологии им. Павлова РАН, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа), НИИ пульмонологии МЗ и СР (Москва), НИИ онкологии им. Герцена (Москва), Исследовательский центр медицинских технологий и биотехнологий фирмы *Cardinal Healthcare GmbH* (Германия), *MARI research institute* (Франция), *Universitätsklinikum Freiburg* (Германия); *Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine Vanderbilt University School of Medicine*.

Сегодня в состав института входят 4 отдела и 13 лабораторий, в которых работают 20 докторов и 25 кандидатов медицинских и биологических наук. Сочетание терапевтической и хирургической, детской и взрослой пульмонологии, наличие экспериментальной и клинической базы определяют уникальность учреждения и его научный потенциал. За время его работы учеными были подготовлены несколько справочников и руководств по пульмонологии, сборников научно-исследовательских работ, издано сотни статей и монографий, учебных пособий, пособий для врачей, разработаны десятки новых медицинских технологий в области имидж-диагностики, терапевтической, хирургической и экспериментальной пульмонологии, которые нашли применение в практической медицине, научных исследованиях и пользуются большим спросом у врачей практического звена. Так, способ прогнозирования клинического эффекта применения ингаляционных кортикостероидных препаратов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (2010) позволил оптимизировать лечение и получить существенный экономический эффект за счет сокращения затрат на лечение больных с этой патологией. Новый метод комбиниро-

ванного лечения центрального рака легкого, включающий предоперационную фотодинамическую терапию, полихимиотерапию и оперативное вмешательство с интраоперационной фотодинамической терапией краев резекции, повысил эффективность хирургического вмешательства и расширил оперативные возможности для больных, исходно расцениваемых как неоперабельные.

В 2010 г. начата разработка нового направления патогенетической терапии ХОБЛ — определение возможности коррекции сосудистых изменений, ассоциированных с прогрессированием этой патологии, которая предполагает применение инновационных клеточно-молекулярных технологий с целью комплексного подхода к оценке сосудистых реакций малого круга кровообращения. Эффективность нового направления патогенетической терапии подтверждена как на модели у экспериментальных животных, так и в клинической практике. В настоящее время изучается возможность активации репаративных процессов в легочных сосудистых структурах на основе эндотелий-опосредованных механизмов воздействия с использованием клеточных технологий.

В лаборатории детской пульмонологии завершена подготовка электронного макета алгоритма диагностики и лечения бронхолегочной патологии у детей (2012). Предлагаемая автоматизированная система повысит эффективность ранней диагностики болезней органов дыхания в 2–3 раза, снизив тем самым затраты на лечение. Большая заслуга в выполнении этого проекта принадлежит профессору А. В. Богдановой, широта интересов которой и круг знаний как в фундаментальной науке, так и в вопросах клинической деятельности, ставит ее в ряд ведущих представителей российской медицинской науки. Напряженный научный поиск и талант ученого уже 17 лет назад определили приоритет петербургской школы детской пульмонологии в выделении хронической бронхолегочной дисплазии у детей как самостоятельной нозологической формы. В настоящее время профессор А. В. Богданова продолжает активно участвовать в разработке Национальной программы по этой патологии. В лаборатории детской пульмонологии успешно трудится и доктор медицинских наук Е. В. Бойцова, работы которой внесли значительный вклад в развитие проблемы облитерирующего бронхита у детей.

Ученые института пульмонологии продолжают изучать проблемы доклинической диагностики бронхиальной астмы, разрабатывать методы лечения «редких» заболеваний легких, исследовать наследственно-детерминированные врожденные и мультифакториальные заболевания органов дыхания. Одно из перспективных направлений — разработка новых подходов к патогенетической терапии хронической обструктивной и интерстициаль-

ной патологии легких на основе изучения особенностей процессов ремоделирования легочной ткани при различных типах хронического воспаления — возглавили директор НИИ пульмонологии доктор медицинских наук О. Н. Титова и заместитель директора по научной работе доктор медицинских наук Н. А. Кузубова. В клинико-экспериментальном исследовании будут определены особенности морфофункциональных, молекулярно-генетических, нейrogenных и мембранно-рецепторных механизмов ремоделирования легочной ткани, разработаны терапевтические мишени медикаментозного воздействия на структурные нарушения в легких при этих заболеваниях. В рамках НИР будет также определена взаимосвязь функциональных генетических вариантов нейротрансмиттеров и степени выраженности депрессивного состояния пациентов с обструктивной патологией.

В задачи ученых института на протяжении ближайших лет входит поиск новых мутаций гена, кодирующего трансмембранный белок, который отвечает за формирование хлорного канала в мембранах эпителиальных клеток и определяет развитие муковисцидоза. Установленный спектр мутаций гена позволит разработать чип для диагностики классического и атипичного течения муковисцидоза. Это, в свою очередь, будет способствовать повышению качества медико-генетического консультирования и определению методов комплексной индивидуальной таргетной терапии, одновременно воздействующей на разные звенья патогенетической цепи.

Сотрудниками отдела хирургической пульмонологии выполняются реконструктивно-восстановительные хирургические, эндоскопические и видеоторакоскопические вмешательства на легких и крупных бронхах и трахеи; изучаются возможности хирургической коррекции дыхательной недостаточности и комбинированного лечения новообразований легких с использованием современных технологий, разрабатываются новые подходы к хирургическому лечению дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ, в том числе при наличии рака легкого. Определение морфологических и функциональных изменений дыхательной мускулатуры, выявление их взаимосвязи со степенью выраженности системного воспалительного процесса позволит разработать показания для клапанной бронхоблокации и пластических вмешательств на диафрагме с целью модификации течения основного заболевания и коррекции его осложнений.

Изучением фундаментальных основ формирования хронического воспаления с развитием бронхиальной обструкции и рестрикции, разработкой критериев синдромальной диагностики нарушения дыхания и патогенетических механизмов формирования хронического легочного сердца при

бронхолегочной патологии занимается отдел клинической и экспериментальной патологии органов дыхания.

В задачи отдела экологической и социальной пульмонологии входит изучение влияния социальных и экологических факторов на распространенность и течение болезней органов дыхания, проводится фармакоэкономическая оценка эффективности медикаментозной терапии и формирование ресурсосберегающих подходов к лечению больных пульмонологического профиля. Одним из ведущих разделов работы является исследование проблем, связанных с курением табака, и разработка про-

грамм помощи больным заболеваниями органов дыхания при отказе от табакокурения.

Отличительной особенностью сегодняшнего НИИ пульмонологии является сочетание научных фундаментальных исследований, планируемых на основе анализа, потребностей практического здравоохранения с активной лечебной и профилактической деятельностью совместно с ЛПУ региона, направленной на снижение заболеваемости и улучшение качества жизни больных бронхолегочными заболеваниями, что способствовало формированию успешной единой стратегии развития пульмонологической службы в Санкт-Петербурге.

© С. Г. Заболотная, 2012 г.
УДК 378.180.6(071.1):612.821.017.2

С. Г. Заболотная

К ВОПРОСУ ОБ УСПЕШНОСТИ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Оренбургская государственная медицинская академия

Проведение социально-экономических реформ в России в настоящее время влечет за собой ухудшение здоровья населения. В данной ситуации особое значение придается подготовке высококвалифицированных специалистов, работающих в системе медицинского обслуживания и соответствующих всем современным стандартам. Главную роль в процессе модернизации медицинского образования играет аксиологический подход, так как цель — приобщить студентов к ценностям медицинской профессии.

Теоретический анализ научной литературы позволяет выделить три стадии аксиологизации: адаптация, самоопределение и самопроектирование образа будущего. Адаптация является первым шагом на пути становления позитивного образа профессионального будущего, поэтому мы начнем рассмотрение психолого-педагогических особенностей с данного явления.

Термин «адаптация» происходит от латинского *adaptare* — «приспосабливаться». Впервые он был введен немецким физиологом Г. Аубертом (1865) и получил широкое распространение в разных научных сферах.

Г. Селье впервые описал реакцию, впоследствии получившую название «общий адаптационный синдром» [16]. Он подчеркивает, что «способность к приспособлению является, вероятно, наиболее

отличительной чертой жизни. Возможно, что существует определенный параллелизм между жизнеспособностью и способностью к адаптации у каждого индивидуума». По его мнению, процесс адаптации состоит из трех фаз: реакции тревоги; фазы сопротивления — умения справиться с ситуацией без лишних волнений; фазы истощения, расходования запасов энергии, ведущего к утомлению.

По мнению Ж. Пиаже [10], адаптация — это взаимодействие между организмом и окружающей средой, равновесие во взаимоотношениях субъекта и объектов. При этом внешняя среда постоянно изменяется, поэтому субъект, существующий независимо от внешней среды, стремится к установлению равновесия с ней, что можно осуществить двумя путями: либо приспособлением субъекта к внешней среде за счет ее изменения, либо изменением в самом субъекте.

Адаптация, согласно мнению А. В. Петровского [12], является собой присвоение индивидом социальных норм и ценностей. Она представляет первую фазу развития личности, предполагающую усвоение групповых норм поведения и соответствующих им форм и средств деятельности. В самом общем виде ее можно представить как процесс вхождения в новую социальную среду и интеграцию с ней.

Согласно Б. Г. Ананьеву [2], адаптация — процесс отражения человеком окружающего мира при одновременном познании общества других людей и самого себя. В период адаптации общество направленно воздействует на растущего человека, но не менее важно и то, что «в процессе этого социального формирования личности, человек образует как субъект общественного поведения... называется его готовность к труду» [5, с. 225].

Анализ работ психологов и педагогов показывает, что в настоящее время сложилось два основных понимания сущности адаптации:

1) как приспособления, привыкания организма, личности к константным внешним условиям [5];

2) как активного взаимодействия человека и среды, когда личность не только «подстраивается» под требования окружения, но и воздействует на него, вызывая тем самым изменения самой среды [11].

При рассмотрении проблем адаптации человека целесообразно выделить три функциональных уровня, или вида:

1) физиологическая адаптация (перестройка соответствующих систем организма) [4];

2) психологическая (приспособление человека к условиям и задачам на уровне психических процессов; к существующим в обществе требованиям и критериям оценок за счет присвоения норм и ценностей общества) [5];

3) социальная (система владения новыми общественными связями) [13].

На физиологическом уровне адаптация — это реакция, наиболее полно отвечающая потребностям данной ситуации. И. М. Сеченов [17] определял жизнь на всех ступенях ее развития как приспособление к условиям существования.

Благодаря процессу адаптации достигается сохранение гомеостаза при взаимодействии организма с внешним миром. Процессы адаптации включают в себя не только оптимизацию функционирования организма, но и поддержания сбалансированности в системе «организм — среда», возникают значимые изменения и обеспечивается формирование нового гомеостатического состояния, что позволяет достигать максимальной эффективности физиологических функций и поведенческих реакций. Поскольку организм и среда находятся не в статическом, а в динамическом равновесии, их соотношения меняются постоянно, значит, постоянно должен осуществляться процесс адаптации.

Психологическая адаптация — явление, которое выражается в перестройке динамического стереотипа личности в соответствии с новыми требованиями окружающей среды.

Термин «адаптация», с одной стороны, можно употреблять для обозначения устойчивости человека к условиям среды, показывая уровень приспособленности к ней, и с другой, адаптация — как процесс приспособления человека к меняющимся условиям. Здесь важен взаимный характер адаптации человека и среды, с которой он вступает в регулятивные адаптационные связи в труде и жизни.

Устойчивая психологическая адаптация — уровень психической деятельности (комплекс регуляторных психических реакций), определяющий адаптивное поведение человека заданным условиям среды, его эффективное взаимодействие с ней и успешную деятельность без значительного нервно-психического напряжения. Критерием повышения нервно-психической устойчивости мож-

но считать внутреннюю психологическую комфортность человека, определяемую сбалансированностью положительных и отрицательных эмоций.

Поскольку адаптация — это процесс реализации способности организма регулировать свои параметры так, чтобы удерживать их в пределах функционального оптимизма, то главный критерий их классификации — характеристика регуляторной системы, которая ответственна за рассматриваемый адаптационный процесс.

Социальная адаптация представляет собой процесс активного приспособления индивида или группы к определенным материальным условиям, нормам и ценностям социальной среды. Это процесс взаимодействия личности (или группы) с социальной средой, преобразование среды в соответствии с новыми условиями и целями деятельности. Определяющим здесь является приспособление к условиям среды. Очень важно для успешной адаптации студента, чтобы в процессе обучения произошел переход от субъект-объектных отношений к субъект-субъектным, т. е. к учебному сотрудничеству и взаимной адаптации преподавателя и студента в медицинском вузе.

Таким образом, в основе функциональной деятельности системы адаптации лежит субъектно-личностная оценка социальных воздействий на человека. Адаптация для студента — проявление инициативы, принятие решений, использование условий для осуществления своих целей, стремлений, ценностей, определение собственного будущего, уверенность в профессиональном выборе, актуализация субъектной позиции. Значимые для адаптации личности интеллектуальные, волевые и моральные действия и ценности, проявляясь в различных сферах деятельности и поведения, реализуясь в процессе решения стоящих перед личностью задач по достижению целей и преодолению трудностей, закрепляются как устойчивые качества личности.

Несомненен тот факт, что эффективная психологическая адаптация представляет собой одну из важнейших предпосылок успешной профессиональной деятельности. Каждый человек, вступающий в новую для себя организацию, неизбежно проходит более или менее длительный процесс первичной адаптации и лишь затем осуществляет выполнение своих обязанностей в рамках вторичной адаптации.

Проблема социально-психологической адаптации рассматривается с помощью категории предметной деятельности и понятия «присвоения», под которым понимается овладение личностью общественно выработанными способами ориентации в предметном мире и средствами его преобразования. Категория адаптации как «приспособление» предполагает активность человеческой деятельно-

сти, направленной на то, чтобы удовлетворить требованиям внешней и внутренней среды индивида.

Мы считаем, что адаптация представляет собой целостные психобиологический, социальный и педагогический процессы активного взаимодействия человека с окружающей средой; это не только приспособление индивида к успешному и эффективному функционированию в данной среде, но и активное присвоение личностью ценностей данной профессии и их освоение с целью саморазвития. Профессиональная адаптация представляет процесс включения, приспособления человека к профессиональной деятельности, условиям труда. Можно отметить, что профессиональная адаптация в условиях обучения в вузе — это процесс познания и приспособления студента, будущего специалиста, к особенностям избранной профессии.

В самом общем плане профессиональную адаптацию определяют как процесс приобщения подрастающего поколения к трудовой деятельности [14]. Однако это «приобщение» к профессии раскрывается по-разному. В одних случаях оно предполагает целенаправленное, «планово организованное вхождение в профессиональную деятельность» как «вхождение человека в профессию и гармонизацию взаимодействий его с профессиональной средой» [13], в других — «врастание», приспособление к характеру, требованиям профессиональной деятельности [6].

Нашим исследованием мы показали, что, прежде всего, адаптация заключается в активной сознательной деятельности, направленной на приобретение необходимых профессиональных знаний и умений, выработку профессионально значимых качеств и закрепление навыков адаптивного поведения.

Таким образом, адаптация обучающегося будущей профессиональной деятельности подразумевает его активность, т. е. интерес и самостоятельность студента при овладении им комплексом теоретических знаний и практических навыков, приобретенных в результате специальной подготовки и опыта работы.

По нашему мнению, профессиональная адаптация — процесс взаимодействия личности с профессиональным пространством, которая имеет два уровня:

1) адаптация к профессиональной деятельности, к изменяющимся условиям и потребностям среды;

2) адаптация как процесс изменения самой личности в результате присвоения ценностей профессии и ее ориентация на профессионально-значимые цели.

Успешность профессиональной адаптации студента носит автономный характер. Особенности его социально-психологической адаптации суще-

ственно влияют на успешность профессиональной, которая, в свою очередь, определяется особенностями юношеского возраста, а именно — вхождением в учебно-профессиональную деятельность, самоутверждением в правильности выбора профессии, выработкой готовности к деятельности и самореализации, перестройкой взаимоотношений в новой социальной среде. Специфика обучения в медицинском вузе накладывает свой отпечаток на процесс профессиональной адаптации. Наличие трех четко выраженных профилей обучения (общеобразовательного, медико-биологического и клинического) требует соответствующей адаптации студента на протяжении всего периода обучения с учетом смены учебных дисциплин. Любое приспособление к новой среде и обстановке имеет свою цель и направлено на облегчение условий существования. Необходимо создать такие условия, которые бы облегчили процесс приспособления. Поскольку деятельность студента в вузе носит целеустремленный характер, для успешности и эффективности процесса адаптации необходимо выделить возможные цели. Под тактической целью мы подразумеваем приспособление студента к собственным вузовским условиям обучения. Стратегическая цель адаптации, на наш взгляд, отражает результаты приспособления выпускника медицинского вуза к профессиональной, т. е. врачебной, деятельности. В силу многогранности образовательного процесса в медицинском вузе процесс адаптации — движение от учебного процесса к профессиональной деятельности. Со вступлением студента в новую социальную, психологическую и профессиональную сферы обучения в высшей медицинской школе от него требуется не одномоментное, а постоянное напряжение интеллектуальных, духовных и физических сил, потребность в которых меняется в зависимости от этапа обучения. Успешность процесса адаптации студентов к учебной деятельности, социальной среде в вузе стимулирует повышение познавательной активности, общего жизненного тонуса, работоспособности, способствует более полному представлению будущей профессии. Все это невозможно без активной умственной деятельности студента. Итак, одна из важнейших задач обучения — повышение активности студента, которая проявляется в его самостоятельности. Активное обучение представляет собой самостоятельную творческую деятельность. Ее важнейшими компонентами являются высокий уровень познавательной активности, развитие творческого мышления и навыков творческого труда. Организуя самостоятельную работу студентов, следует помнить, что эффективность решения поставленных задач зависит от степени развитости интереса обучающихся, что является побудительной силой активизации обучения, формирования активности

студента и его положительного отношения к процессу обучения и результатам своего труда.

Таким образом, в качестве основных критериев профессиональной адаптации студентов медицинского вуза, по мнению Т. Л. Бухариной [3], выступают самостоятельность студентов, интерес и активность совместно с академической успеваемостью.

По мнению психологов К. К. Платонова, В. А. Якунина [19], при оценке эффективности адаптации наличие ее разных уровней позволяет выделить и ее соответствующие многоуровневые содержательные критерии: для социального уровня — социальная, гражданская и профессиональная зрелость; для социально-психологического — стать «своим» в учебной группе и на факультете; для психологической адаптации — наличие устойчивого индивидуального способа работы; для педагогической формы адаптации — независимость от внешних условий организации учебного процесса. Однако общими критериями для всех форм адаптации следует признать самостоятельность студентов, интерес и активность, переход от внешнего контроля и управления на самоуправление.

Поскольку профессия медиков относится к типу «человек — человек», то главным фактором, влияющим на профессиональную адаптацию студентов медицинского вуза, является их готовность к деятельности (в том числе и профессиональной), которая представляет собой концентрацию или мобилизацию сил личности, в необходимый момент направленную на осуществление нужных действий. Достичь этого можно посредством:

- активизации учебно-профессиональной деятельности в образовательном пространстве вуза;
- формирования у студентов в процессе учебно-профессиональной деятельности профессионально важных личностных качеств.

Профессиональную адаптацию студента медицинского вуза можно считать успешной, когда интерес, формирующийся в деятельности, стимулирует активность, вызывающую потребность в самостоятельности, а она, приводящая к успеху, вызывает устойчивый интерес. По уровню развития у студентов интереса, самостоятельности и активности можно судить о степени и уровне разви-

тия их адаптированности как к процессу обучения в вузе, так и к будущей профессиональной деятельности. Синергидный эффект этих трех компонентов ведет к формированию стойкой профессиональной адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аверин, В. А.* Психология медицинского образования / В. А. Аверин, Т. Л. Бухарина. — СПб., 1995. — 167 с.
2. *Ананьев, Б. Г.* О проблемах современного человекознания / Б. Г. Ананьев. — М.: Наука, 1977. — 380 с.
3. *Бухарина, Т. Л.* Психолого-педагогические аспекты медицинского образования / Т. Л. Бухарина, В. А. Аверин. — Екатеринбург, 2002. — 405 с.
4. *Введенский, Н. Е.* Избранные произведения / Н. Е. Введенский. — М.: Медгиз, 1952. — С. 5–90.
5. *Дьяченко, М. И.* Психология высшей школы: учебное пособие / М. И. Дьяченко, Л. А. Кандыбович. — Минск: Изво БГУ, 1981. — 383 с.
6. *Кагальняк, А. И.* Опыт изучения адаптации молодых учителей / А. И. Кагальняк, О. Н. Бендерская // Сов. педагогика. — 1981. — № 9. — С. 99–102.
7. *Кирьякова, А. В.* Аксиология образования. Ориентация личности в мире ценностей / А. В. Кирьякова. — М.: Дом педагогики, 2009. — 318 с.
8. *Леонтьев, А. Н.* Деятельность. Сознание. Личность / А. Н. Леонтьев. — М.: Политиздат, 1975. — 304 с.
9. *Павлов, И. П.* Полное собрание сочинений / И. П. Павлов. — М.: АНС, 1951. — 4000 с.
10. *Пиаже, Ж.* Психология интеллекта / Ж. Пиаже. — СПб.: Питер, 2003. — 192 с.
11. *Петров, Б. М.* Психологические трудности профессиональной адаптации студентов педагогического вуза / Б. М. Петров // Возрастные особенности познавательной деятельности школьников и студентов. — М., 1979. — С. 70–77.
12. *Петровский, А. В.* Психология о каждом из нас / А. В. Петровский. — М.: Изд-во Рос/ун-та, 1992. — 332 с.
13. *Педагогика: учеб. пособие для вузов / В. А. Сластенин [и др.].* — М.: Школьная Пресса, 2002. — 512 с.
14. *Профессиональная адаптация молодежи / В. С. Немченко [и др.].* — М.: МГУ, 1989. — 128 с.
15. *Рубинштейн, С. Л.* Основы общей психологии / С. Л. Рубинштейн. — СПб.: Питер, 2000. — 712 с.
16. *Селье, Г.* Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. — М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1960. — 253 с.
17. *Сеченов, И. М.* Рефлексы головного мозга / И. М. Сеченов. — М.: URSS, 2007. — 128 с.
18. *Физиология нервной системы: в 4 т. / под общ. ред. К. М. Быкова.* — М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1952. — 2320 с.
19. *Якунин, В. А.* Обучение как процесс управления / В. А. Якунин. — Л.: ЛГУ, 1988. — 160 с.

© С. Ю. Ломаков, Н. И. Вишняков, К. И. Шапиро, 2012 г.
УДК 616-006-08.849.2

**С. Ю. Ломаков, Н. И. Вишняков,
К. И. Шапиро, К. С. Ключовкин**

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХА- РАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НО- ВООБРАЗОВАНИЯМИ, ЛЕЧИВ- ЩИХСЯ МЕТОДАМИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Для изучения медико-социального состава больных и некоторых особенностей, связанных с госпитализацией дифференцированных групп пациентов, мы проанализировали базу данных Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦ РХТ) за 2010 г. Всего изучены сведения о 4181 больном.

Среди госпитализированных мужчины составили 47 %, женщины — 53 %. Соотношение мужчин и женщин среди лиц разного возраста различно: в группе пациентов в возрасте 30 — 49 лет мужчины составили 68,1 и 67,8 %, у 50 — 59-летних — 60,5 %. Однако в старших возрастных группах удельный вес мужчин значительно снижается: до 45,5 % у лиц 60 — 69 лет и 36,5 % у пациентов старше 70 лет.

При организации стационарной помощи большое значение имеет возрастная состав пациентов, так как он определяет наличие сопутствующих заболеваний и требует дополнительных мероприятий по их коррективке.

В среднем пациенты моложе 30 лет составили всего 4 %, лица возрастной группы 30 — 39 лет — 6,2 %.

Среди госпитализированных преобладали больные в возрасте 50 — 59 лет (28,6 %) и 60 — 69 лет (27,8 %). На эти две возрастные группы пришлось более половины всех пациентов — 56,4 % (табл. 1).

Средний возраст мужчин — 59,9 года — достоверно выше, чем женщин, — 54,9 года ($t = 11,3$).

Анализ структуры заболеваний у госпитализированных показал,

что в среднем у лечившихся в стационаре преобладали болезни органов пищеварения — 23,8 %. Последующие места занимали злокачественные новообразования (ЗНО) молочной железы — 12,6 % и ЗНО женских половых органов — 10,7 %. На долю этих четырех групп нозологий пришлось около половины всех пациентов — 47,1 % (табл. 2).

Структура заболеваемости мужчин и женщин различалась. У женщин почти половину (43,7 %) причин госпитализации составили злокачественные новообразования молочной железы (23,6 %) и женских половых органов (20,1 %). У мужчин первые места занимают ЗНО органов пищеварения — 27,9 % и мужских половых органов — 18,3 %. На третьем месте у женщин ЗНО органов пищева-

Таблица 1

Распределение больных разного пола по возрасту (%)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	В среднем	t
17-29	4	4,1	4	0,16
30-39	4,2	7,9	6,2	7,4
40-49	9,8±0,67	18,3±0,42	14,3±0,54	8,1
50-59	24,1±0,96	32,7±1,05	28,6±0,7	8,6
60-69	32,2±1,05	23,9±0,91	27,8±0,69	6
70 и старше	25,9±0,99	13,1±0,72	19,1±0,6	10,5
Средний возраст (M±m)	59,9±0,17	54,9±0,16	57,3±0,20	-

Таблица 2

Распределение больных разного пола по заболеваниям (%)

Диагноз	Код по МКБ-Х	Мужчины	Женщины	Оба пола	t
ЗНО губы, полости рта, глотки	C00-C14.9	3±0,4	0,9±0,2	1,9±0,2	4,7
ЗНО органов пищеварения	C15-C26.9	27,9±1,0	20,1±0,85	23,8±0,7	1,3
ЗНО органов дыхания и грудной клетки	C30-C39.9	6,4±0,6	2,1±0,3	4,1±0,3	6
ЗНО костей и суставных хрящей	C40-C41.9	0,3±0,12	0,2±0,1	0,2±0,07	0,6
Меланома и другие ЗНО кожи	C43-C44.9	0,5±0,15	0,2±0,1	0,4±0,1	1,7
ЗНО мезотелиальных и мягких тканей	C45-C49.9	0,4±0,14	0,5±0,15	0,45±0,1	0,5
ЗНО молочной железы	C50-C50.9	-	23,6±0,9	12,6±0,06	-
ЗНО женских половых органов	C51-C58.9	-	20,1±0,85	10,7±0,5	-
ЗНО мужских половых органов	C60-C63.9	18,3±0,87	-	8,6±0,4	-
ЗНО мочевых путей	C64-C68.9	13,9±0,8	5,4±0,5	9,4±0,5	9,0
ЗНО головного мозга, глаза и других отделов ЦНС	C69-C72.9	4,1±0,45	3,2±0,4	3,6±0,3	1,1
ЗНО без уточнения локализации	C80-C80.9	0,4±0,14	0,7±0,2	0,6±0,1	1,3
ЗНО лимфоидной, кровяной и родственных тканей	C81-C96.9	6,9±0,6	8,4±0,6	7,7±0,4	1,8
ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций	C97-C97.9	6,4±0,6	5,3±0,5	5,8±0,4	1,4
Новообразования <i>in situ</i>	D00-D09.9	-	0,1±0,07	0,08±0,04	-
Доброкачественные новообразования	D10-D36	0,2±0,1	1,9±0,3	1,1±0,16	5,7
Новообразования неопределенного или неизвестного характера	D37-D48.9	0,2±0,1	0,2±0,1	0,22±0,07	-
Прочие		11,1±0,7	7,2±0,55	8,75±0,4	4,3

Таблица 3

Распределение больных разного возраста по заболеваниям (%)

Диагноз	Код по МКБ-Х	Возраст, лет							В сред.
		17-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70	70	
ЗНО губы, полости рта, глотки	C00-C14.9	2,4	3,5	1,5	2,2	1,8	1,3	1,9	
ЗНО органов пищеварения	C15-C26.9	11,9	10,9	16,9	24,2	31,4	24,0	23,8	
ЗНО органов дыхания и грудной клетки	C30-C39.9	0,6	3,1	2,5	5,1	4,0	5,2	4,1	
ЗНО костей и суставных хрящей	C40-C41.9	-	0,4	0,2	0,3	0,3	0,1	0,2	
Меланома и другие ЗНО кожи	C43-C44.9	-	-	0,7	0,1	0,5	0,5	0,4	
ЗНО мезотелиальных и мягких тканей	C45-C49.9	-	1,2	0,7	0,5	0,3	0,3	0,45	
ЗНО молочной железы	C50-C50.9	4,2	12,5	22,5	15,0	12,0	4,3	12,6	
ЗНО женских половых органов	C51-C58.9	7,7	16,7	19,4	15,6	5,8	2,6	10,7	
ЗНО мужских половых органов	C60-C63.9	3,6	2,7	0,7	5,0	13,0	16,7	8,6	
ЗНО мочевых путей	C64-C68.9	3,0	1,6	8,4	8,1	10,5	14,1	9,4	
ЗНО головного мозга, глаза и других отделов ЦНС	C69-C72.9	7,7	9,3	4,9	3,7	2,1	2,1	3,6	
ЗНО без уточнения локализации	C80-C80.9	-	-	0,8	0,8	0,3	0,6	0,6	
ЗНО лимфоидной, кроветворной и др. тканей	C81-C96.9	38,7	21,4	7,5	5,2	3,2	7,2	7,7	
ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций	C97-C97.9	-	0,8	1,3	5,6	6,8	11,1	5,8	
Новообразования <i>in situ</i>	D00-D09.9	-	0,8	-	-	-	0,1	0,08	
Доброкачественные новообразования	D10-D36	1,2	2,7	2,0	1,1	0,7	0,4	1,1	
Новообразования неопределенного характера	D37-D48.9	1,2	-	0,2	0,4	0,1	-	0,22	
Прочие		14,9	12,5	9,2	6,9	7,1	9,2	8,75	

ния – 20,1%, у мужчин – ЗНО мочевых путей (13,9%). У мужчин достоверно выше, чем у женщин, удельный вес ЗНО мочевых путей и прочих заболеваний, у женщин – удельный вес доброкачественных новообразований. Различия в удельном весе остальных заболеваний у мужчин и женщин статистически незначительны ($t < 2$).

Нами изучены особенности заболеваний у лиц разного возраста (табл. 3). У пациентов моложе 39 лет выше удельный вес госпитализаций по поводу ЗНО головного мозга, глаза и других отделов ЦНС, ЗНО лимфоидной, кроветворной и других тканей и доброкачественных новообразований. В возрастных

группах 40 – 49 и 50 – 59 лет выше удельный вес ЗНО молочной железы и ЗНО женских половых органов и значительно ниже, чем в других возрастных группах, удельный вес ЗНО мужских половых органов. У лиц старше 60 лет преобладали ЗНО органов пищеварения, ЗНО органов дыхания и грудной клетки, ЗНО мочевых путей, ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций.

Анализ возрастного состава больных с разными заболеваниями позволил установить, что больше всего молодых пациентов было при новообразованиях неопределенного или неизвестного характера (22,2%) и ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных тканей (20,3%).

В свою очередь, больные старше 70 лет составили при ЗНО мужских половых органов 36,9%, при ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций – 36,1%, при ЗНО мочевых путей – 28,8%, меланоме и других ЗНО кожи – 26,7%.

Больше всего больных лечились в отделении лучевой терапии онкологических заболеваний (ОЛТОЗ) (15,9%), отделении рентгено-хирургических методов диагностики и лечения (ОРХМДиЛ) (15,1%) и хирургическом (14,9%). На эти три отделения пришлось почти половина (45,9%) всей нагрузки клиники (табл. 4). Мужчины и женщины распределялись по отделениям неравномерно. Каждая четвертая женщина лечилась в отделении гинекологии, каждая пятая – в ОЛТОЗ. Мужчины в основном госпитализировались в урологическое отделение, ОРХМДиЛ, отделение лучевой терапии заболеваний органов малого таза и забрюшинного пространства (ОЛТЗОМТиЗП).

Анализ распределения больных разного возраста по клиническим отделениям (табл. 5) показал, что наименьшим был возраст пациентов, лечившихся в отделении лучевой терапии системных заболеваний (ОЛТСЗ) – 49,5 года, наибольшим – у пациентов ОЛТЗОМТиЗП – 64,9 года.

Значительная часть больных с онкологической патологией проходят стационарный этап лечения неоднократно (табл. 6). В текущем году однократно госпитализированы 63,8%, а за весь период лечения только половина больных (50,4%) госпитализированы один раз. 2 – 3 раза госпитализированы 26,0% пациентов, 4 – 6 раз – 8,9%, 7 – 9 раз – 1,2%,

Таблица 4

Распределение мужчин и женщин по клиническим отделениям (%)

Профиль отделения	Мужчины	Женщины	Оба пола
ОЛТОЗ	9,1	21,9	15,9
ОЛТСЗ	7,9	10,4	9,2
ОЛТЗОМТиЗП	18,4	3,1	10,3
Хирургия	16,5	13,5	14,9
Гинекология	-	23,9	12,7
Урология	19,3	5,8	12,1
ОРХМДиЛ	18,6	12,0	15,1
Отделение протонной терапии с блоком протонной терапии	10,2	9,4	9,8

а 0,1 % лечились в РНЦ РХТ 10 и более раз. За весь период лечения 2–3 раза госпитализированы 25,9% пациентов, 4–6 раз – 15,3%, 7–9 раз – 6,0%, а 2,4 % лечились в РНЦ РХТ 10 и более раз. Среднее число госпитализаций в течение одного года составило 1,75, а за все время лечения – 2,61 раза. Кратность госпитализации женщин – 1,9 раза за год и 2,9 за весь период лечения – достоверно выше, чем у мужчин, – 1,6 и 2,3 раза соответственно ($t_1 = 2,1$, $t_2 = 14,9$).

Наибольшее число госпитализаций отмечено у больных в возрастных группах 40–49 лет и 50–59 лет: в текущем году – 1,98 и 1,85 раза, а за все время лечения – 3,0 и 2,8 раза соответственно (табл. 7). В этих же возрастных группах наибольшее число пациентов госпитализировались более 7 раз.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены гендерные и возрастные особенности заболеваний, госпитализации и организации стационарной специализированной помощи больным со злокачественными новообразованиями, которым медицинская помощь оказы-

валась с использованием методов лучевой диагностики и лучевой терапии.

Таблица 5

Профиль отделения	Возраст, лет						В среднем	M±m
	17–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и >		
ОЛТОЗ	6,6	12,8	17,9	20,1	15,6	11,4	15,9	57,0±0,26
ОЛТСЗ	38,1	23,7	10,4	6,7	4,6	8,3	9,2	49,5±0,55
ОЛТЗОМТиЗП	1,2	2,7	1,7	7,0	14,4	20,1	10,3	64,9±0,27
Хирургия	14,9	13,2	13,4	13,5	18,2	13,7	14,9	57,9±0,29
Гинекология	8,3	19,8	22,8	17,4	7,7	4,3	12,7	52,3±0,25
Урология	8,3	6,6	9,9	10,3	13,1	17,3	12,1	60,7±0,34
ОРХМДиЛ	10,7	7,0	14,1	13,9	18,2	16,8	15,1	59,2±0,28
Отделение протонной терапии блоком протонной терапии	11,9	14,0	9,9	11,2	8,1	8,3	9,8	55,3±0,37
Всего/в среднем	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	57,3±0,20

Таблица 6

Число госпитализаций		Мужчины	Женщины	Оба пола
В текущем году	Однократно	68,5	59,5	63,8
	2–3 раза	23,9	27,9	26,0
	4–6 раз	6,8	10,9	8,9
	7–9 раз	0,7	1,5	1,2
	10 раз и >	0,1	0,2	0,1
	В среднем (M1)	1,6±0,1	1,9±0,1	1,75±0,02
За все время лечения	Однократно	54,7	46,6	50,4
	2–3 раза	26,8	25,0	25,9
	4–6 раз	13,1	17,2	15,3
	7–9 раз	4,1	7,7	6,0
	10 раз и >	1,3	3,5	2,4
	В среднем	2,25±0,02	2,92±0,04	2,61±0,04

Таблица 7

Распределение пациентов разного возраста по числу госпитализаций (%)

Число госпитализаций		Возраст, лет						В среднем
		17–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и >	
В текущем году	Однократно	63,1	69,3	59,5	61,4	63,6	69,1	63,8
	2–3 раза	28,6	26,1	25,6	26,3	26,6	24,6	26,0
	4–6 раз	8,3	4,3	12,4	10,6	8,9	5,6	8,9
	7–9 раз	–	0,4	2,2	1,4	1,0	0,8	1,2
	10 раз и >	–	–	0,3	0,3	–	–	0,1
	В среднем	1,65±0,08	1,51±0,06	1,98±0,07	1,85±0,04	1,72±0,04	1,56±0,04	1,75±0,02
За все время лечения	Однократно	49,4	57,6	47,4	48,7	50,7	52,8	50,4
	2–3 раза	31,0	28,4	22,8	25,3	24,7	28,8	25,9
	4–6 раз	15,5	10,5	18,8	16,3	15,6	12,2	15,3
	7–9 раз	3,6	3,5	8,4	6,8	6,3	4,1	6,0
	10 раз и >	0,6	–	2,7	3,1	2,7	2,1	2,4
	В среднем	2,25±0,14	2,0±0,1	3,0±0,12	2,8±0,08	2,63±0,07	2,33±0,08	2,61±0,4

© М. В. Черновавский, 2012 г.
УДК 616.89-008.441.44-036.88]:613.96

М. В. Черновавский

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ПОДРОСТКОВ ОТ СУИЦИДОВ ПО ДНЯМ НЕДЕЛИ

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

С точки зрения профилактики самоубийств, особое значение приобретает вопрос о периодах их максимальных рисков, в том числе по дням недели. Поскольку речь идет о подростках, с их максимализмом, склонностью к драматизации внешних обстоятельств, непониманием конечности смерти, важно выявить обстоятельства, влияющие на реализацию суицидального риска, особенно связанные с учебой и отдыхом. Дюркгейм установил наиболее предрасполагающее к самоубийству время суток (утро, полдень). Выявлена неоднородность частоты совершения самоубийств в зависимости от дней недели, причем закономерности суицидальной активности непостоянны. Г. Мальдонадо и Дж. Краус на основе анализа статистики самоубийств, совершенных в Калифорнии в период с 1925 по 1983 гг., пришли к выводу, что наибольшее число самоубийств совершается по понедельникам [8]. Причем данная закономерность характерна как для мужчин, так и для женщин практически во всех возрастных группах. В более поздних исследованиях было выявлено, что американцы чаще прощаются с жизнью в среду, чем в другие дни недели [1]. На территории России в некоторых областях был подтвержден эффект «понедельника» [2, 5], в других — выявлен эффект «воскресенья» и праздничных дней [4]. При этом было показано, что индекс «праздничной сверхсуицидальности» у мужчин и среди молодежи существенно выше, чем у женщин. Кроме того, среди мужчин уровень самоубийств резко возрастает в конце каждого месяца.

Специалисты отмечают также большую частоту суицидов во время приближающихся рождественских праздников, когда опечаленные непереносимым одиночеством или неудачами люди обнаруживают, что «счастливиый сезон» не приносит ожидаемой радости [3]. Однако большинство исследователей тенденцию к резкому учащению суицидов в праздни-

чные дни склонны связывать с ростом числа алкогольных злоупотреблений [7]. Если в распределении частоты самоубийств взрослого населения прослеживается «эффект понедельника» [2] или «праздничных дней» [4], то самоубийства детей чаще осуществлялись в будние дни недели, поскольку у школьников в этом возрасте отмечается чрезмерная импульсивная реакция на преходящие межличностные проблемы в семье, в школе, в среде сверстников [6].

Цель исследования — получить социально-гигиеническую характеристику специфики распределения самоубийств российских подростков по дням недели.

Анализируя временные характеристики суицидов среди подростков, следует учитывать, что в целом ежегодное число этих событий в статистическом отношении невелико¹, поэтому, чтобы установить устойчивые периоды реализации суицидов, мы опирались на суммарное число инцидентов за 10-летний период. Распределение суицидов по дням недели не является равномерным: при средней частоте их, составившей 14,3 %, на воскресенье приходилось 16,5% суицидов у юношей и 15,8% у девушек, на субботу — 14,8 и 14,9%, на понедельник — 14,4 и 14,6% соответственно, в остальные дни недели частота инцидентов была ниже средней (табл. 1). Таким образом, периоды повышенных рисков суицида и у юношей, и у девушек приходятся на субботу — понедельник.

Какие же факторы определяют сезонные и внутринедельные колебания частоты подростковых суицидов? Чтобы ответить на этот вопрос, была рассчитана ежедневная частота суицидов по месяцам года (табл. 2; 3). У юношей днями максимальных в году рисков оказались 1 января и 2 мая (5,3 и 5,2 ‰). Вторым по частоте рисков оказались 9 и 10 мая (4,5 и 5 ‰). Третье место по частоте суицидов у юношей занимали 8 и 9 марта (по 4 ‰). Ни в один из других дней года частота суицидов у юношей выше 4 ‰ не поднималась. Однако следует отметить, что она оказалась близка к этой границе 8 и 16 апреля, 2 и 24 июня и 21 декабря — в эти дни показатель составил 3,7 — 3,9 ‰. Менее выраженные (частота суицидов не превышала 3,6 ‰) пики отмечались в основном в июне и в конце года (28, 30 и 31 декабря, когда показатель составил 3,6, 3 и 3,5 ‰ соответственно). Более сложным выглядит распределение ежедневных рисков суицида у девушек². Во-первых, абсолютные максимумы показателя (6 ‰) наблюдались 9 мая и 14 июня. На втором месте находились 10 мая, 12 июня, 8, 10 и 17 июля — в эти дни показатель составил 5,5 — 5,1 ‰. Третье место по частоте суицидов у девушек разделили 1 января, 30 апреля, 2 и 3 мая, 15 июня и 13 августа (4,9 ‰). В эту группу можно добавить также 28, 30 и 31 мая, 19 июня и 2 июля (4,4 — 4,7 ‰).

¹ В 2000—2009 гг. оно варьировало от 2410 у юношей (2001 г.) и 507 у девушек (2000 г.) до 1379 и 369 (2009 г.) соответственно.

² Обсуждая более хаотичное, нежели у юношей, временное распределение суицидов у девушек, следует помнить, что оно может быть обусловлено гораздо меньшим числом инцидентов в женской популяции: за 10-летний период исследования число суицидов у юношей превосходило таковое у девушек более чем в 4 раза.

Об объективности предположения о стрессогенности праздников свидетельствуют два обстоятельства.

Во-первых, частота суицидов возрастает в дни абсолютно всех праздников, сколько-нибудь значимых для подростков, независимо от сезона (Новый год, Валентинов день, 23 февраля и 8 марта, майские праздники). Говоря о майских праздниках, следует помнить: безусловно, для современной молодежи и 9 мая и, тем более, 1 мая не несут политической нагрузки, однако эти дни подростки традиционно отмечают. Поскольку речь идет о подростках, вряд ли стоит абсолютизировать алкогольный фактор; скорее, следует говорить об обострении восприятия всех личных неурядиц под влиянием алкоголя. Неурядицы эти могут быть двойными: с одной стороны, одиночество, в то время когда сверстники отмечают праздник в больших и веселых компаниях, с другой — возможные конфликты и несбывшиеся надежды. Вторым обстоятельством, подтверждающим наличие «праздничного» фактора, является отсутствие выраженной гендерной специфики в праздничные дни: риски суицидов возрастают и у юношей, и у девушек.

Таблица 1

Распределение суицидов по дням недели в 2000–2009 гг. (%)

Подростки	Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	Воскресенье
Юноши	14,5	13,3	13,8	13,1	14	14,8	16,5
Девушки	14,6	13,3	14,2	13,5	13,6	14,9	15,8

Гипотеза об экзаменах как факторе риска суицидов представляется более дискуссионной. Тем не менее повышенная частота суицидов в течение практически всего июня, когда идут выпускные экзамены у школьников и сессии у студентов, и у юношей, и, особенно, у девушек, которые традиционно придают гораздо большее значение учебе и ее результатам, является в России объективным фактом, который нельзя игнорировать. Особенно показательным в этом контексте представляется тот факт, что у девушек максимальный риск суицидов отмечен именно в июне (14 июня), причем он значительно превышает новогодние риски, чего не наблюдается у юношей. Возражением против этого утверждения (во всяком случае, для студентов) может послужить отсутствие особо выраженных пиков, кроме новогоднего, в январе, когда идет зимняя сессия.

Таким образом, можно сделать следующие **ВЫВОДЫ**: 1) и у юношей, и у девушек максимальные

Таблица 2

Распределение частоты суицидов российских юношей в зависимости от даты инцидента в 2000–2009 гг. (%)

Число	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь	Итого
1	5,3	2,6	3,2	2,7	3,8	3,1	3,3	2,7	2,5	2,5	2,7	2,5	37,0
2	2,4	2,5	2,6	3,1	5,2	3,7	2,9	2,5	3,1	2,4	2,2	2,4	35,1
3	2,5	2,6	3,1	3,0	4,2	3,5	2,8	2,7	2,5	2,7	2,9	1,8	34,4
4	2,5	2,3	2,4	2,6	2,7	3,2	2,9	2,9	2,8	2,0	2,8	2,4	31,5
5	2,9	2,2	2,2	2,8	3,6	3,1	2,5	2,8	2,1	2,0	2,6	2,3	31,2
6	2,7	2,7	2,4	2,9	3,2	3,5	2,7	2,5	2,4	2,5	2,6	2,4	32,5
7	3,5	2,6	2,7	2,7	3,1	2,9	2,9	2,4	2,5	2,1	2,1	2,2	31,8
8	2,7	2,6	4,0	3,9	3,0	2,4	2,5	2,2	2,0	2,2	2,8	2,8	33,2
9	2,4	3,1	4,0	3,2	4,5	3,3	2,7	2,7	1,8	2,1	3,2	2,1	35,2
10	2,6	2,6	2,5	2,9	5,0	3,0	2,0	3,1	2,6	3,4	1,9	2,0	33,7
11	2,9	2,8	3,0	3,6	3,0	2,3	2,6	2,1	1,8	2,0	2,4	2,4	30,9
12	2,2	2,4	2,9	2,8	2,9	3,4	3,3	3,2	2,1	2,9	2,6	2,7	33,6
13	2,7	2,7	2,8	3,0	2,9	2,8	2,9	3,4	2,3	2,2	2,4	3,0	33,1
14	2,9	2,5	2,7	3,6	3,2	3,4	2,3	2,9	2,2	2,9	2,2	2,1	33,0
15	2,7	3,1	2,9	3,0	2,7	2,8	3,0	2,0	2,4	2,6	2,4	2,1	31,6
16	2,8	2,7	2,3	3,8	2,8	3,3	2,3	2,5	2,9	2,8	2,2	2,9	33,5
17	2,6	2,2	3,0	2,8	2,8	2,8	2,2	2,0	2,7	2,5	2,4	2,9	31,1
18	2,6	2,5	2,2	3,0	3,3	2,9	2,4	2,8	2,5	3,0	1,9	2,2	31,3
19	2,0	2,3	2,5	3,0	2,8	2,8	2,1	2,3	2,9	2,7	2,4	2,8	30,5
20	2,6	2,9	3,1	3,3	3,6	2,8	2,0	3,0	2,7	2,9	3,0	2,9	34,7
21	1,8	1,8	2,4	2,8	4,0	3,1	3,0	2,4	2,4	2,3	2,8	3,7	32,6
22	2,2	2,4	2,7	3,4	3,2	2,9	2,4	2,6	2,7	3,1	3,0	2,2	32,9
23	2,5	3,3	3,2	3,6	3,2	3,0	2,0	2,5	2,4	2,3	2,7	3,1	34,1
24	2,1	3,9	2,8	3,1	2,3	3,8	2,2	2,7	2,5	2,3	2,0	3,2	33,1
25	2,3	2,9	2,4	2,8	3,6	3,6	2,5	2,2	2,5	2,8	2,5	2,3	32,6
26	2,8	2,3	2,4	2,5	2,9	3,4	2,4	3,0	2,2	2,1	2,1	2,4	30,5
27	2,2	2,7	2,3	3,5	3,3	3,3	2,8	2,3	2,6	2,3	2,8	2,2	32,3
28	3,0	3,2	3,1	2,9	3,2	3,3	2,5	2,2	2,6	2,5	1,6	3,6	33,8
29	2,8	0,8	2,9	3,2	3,5	3,0	2,1	2,4	2,7	2,5	2,2	2,8	30,9
30	3,2		2,3	3,0	3,4	2,9	2,5	3,2	2,9	1,9	2,6	3,0	31,0
31	1,8		2,4		2,2		2,4	2,7		2,2		3,5	17,3
Итого	82,4	75,2	85,7	92,8	103,5	93,8	79,1	81,0	74,4	76,8	74,2	81,2	1000,0

Таблица 3

Распределение частоты суицидов российских девушек в зависимости от даты инцидента в 2000–2009 гг. (%)

Число	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь	Итого
1	4,9	2,9	2,2	2,4	3,3	3,8	3,1	2,4	2,2	3,5	3,1	4,0	37,9
2	2,2	1,1	1,1	2,7	4,9	2,4	4,4	2,7	2,4	2,4	2,2	1,1	29,7
3	2,4	1,8	2,9	2,9	4,9	2,2	3,8	3,3	2,4	2,2	1,3	1,8	31,9
4	1,8	2,7	2,0	1,6	2,7	2,2	2,2	2,7	2,0	2,9	3,5	2,0	28,1
5	3,1	2,7	3,8	2,2	3,3	3,8	1,1	2,4	1,8	1,6	1,6	3,3	30,6
6	2,7	3,5	4,2	3,1	3,1	2,0	3,3	3,5	3,3	3,3	2,9	1,3	36,3
7	2,4	1,6	3,5	3,8	2,2	1,6	3,5	3,1	0,7	4,2	2,7	2,0	31,2
8	2,2	2,9	2,2	3,8	2,9	1,8	5,3	4,2	1,8	2,0	3,5	2,7	35,2
9	3,5	3,1	3,3	3,1	6,0	3,3	2,9	2,7	2,2	3,8	2,7	2,4	39,0
10	1,8	3,3	3,3	3,1	5,5	2,7	5,3	2,2	3,5	1,6	2,4	2,0	36,8
11	2,0	2,2	2,4	3,1	3,3	4,4	4,2	4,0	3,5	2,2	2,2	2,0	35,7
12	2,2	0,7	2,7	3,5	3,5	5,3	2,2	2,4	2,0	2,2	2,4	3,1	32,4
13	2,4	2,2	2,4	2,7	2,7	3,8	2,4	4,9	1,8	4,7	2,7	1,8	34,3
14	2,2	1,3	2,4	2,9	4,0	6,0	2,2	2,0	1,8	2,9	2,2	2,4	32,4
15	2,2	3,5	2,7	3,1	3,8	4,9	3,3	3,1	1,8	2,4	1,6	1,6	33,9
16	3,1	1,8	3,3	2,4	3,5	4,0	2,7	2,0	2,7	2,0	2,0	2,7	32,1
17	1,6	2,7	2,2	2,4	3,1	2,7	5,1	2,9	3,1	2,7	3,1	2,2	33,7
18	2,7	2,4	3,3	2,9	3,8	3,5	3,5	3,8	1,8	3,8	3,1	2,2	36,8
19	2,7	2,0	4,2	2,7	2,0	4,7	3,3	2,0	1,3	1,6	2,2	1,6	30,1
20	2,9	3,3	2,9	3,3	3,8	2,7	3,1	3,3	2,2	1,6	2,4	0,9	32,4
21	2,0	3,5	2,2	3,5	2,7	2,9	4,0	2,4	3,3	1,6	2,7	2,4	33,2
22	1,3	1,8	1,6	2,4	3,5	3,5	2,4	1,8	2,9	1,8	3,5	2,4	29,0
23	2,4	2,9	3,3	3,8	3,1	3,8	1,1	4,2	1,6	2,7	2,0	2,0	32,8
24	1,8	2,7	2,4	3,5	2,4	2,9	2,0	2,7	2,9	1,8	2,0	2,0	29,0
25	0,7	1,8	2,9	3,3	3,8	2,9	3,3	2,4	3,3	1,6	3,5	1,8	31,2
26	2,0	1,6	3,1	3,3	2,9	2,9	3,3	3,1	1,3	2,7	1,8	2,0	29,9
27	2,4	1,6	2,7	3,5	2,2	3,3	2,7	2,4	2,4	3,1	1,1	0,9	28,4
28	2,0	2,9	3,1	3,3	4,7	4,2	2,7	3,8	2,7	2,7	1,6	2,4	35,9
29	3,1	0,4	2,2	2,2	3,5	2,2	2,4	1,6	3,8	3,5	0,7	2,9	28,6
30	1,6		1,6	4,9	4,7	3,1	2,9	2,4	2,7	2,9	2,2	2,9	31,7
31	3,5		2,4		4,4		2,7	2,4		2,0		2,2	19,7
Итого	73,8	66,7	84,6	91,5	110,1	99,3	96,6	88,9	71,1	79,5	70,9	66,9	1000,0

среднегодовые риски суицидов приходятся на конец и начало недели (суббота — понедельник). Однако если период максимальных рисков в воскресенье формируется в течение всего года, то периоды риска второго и третьего порядка варьируют от месяца к месяцу, и концентрация их в субботу и понедельник носит кумулятивный характер; 2) частота суицидов значительно возрастает в праздничные дни; при этом, однако, если у юношей максимальная частота суицидов зафиксирована именно в праздники (Новый год и майские праздники), то у девушек — в июне; 3) распределение суицидов по дням месяца имеет выраженную гендерную специфику, и только при воздействии такого значимого фактора, как длительные праздники (Новый год и майские праздники), между ними выявляется значимое сходство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомзикова, С. Россия остается страной самоубийц / С. Гомзикова // Свободная пресса. — 2011. — 30 янв. // URL: <http://svpressa.ru/society/article/37979/>.
2. Девяткова, Г. И. Социально-гигиеническая характеристика самоубийств и пути совершенствования суицидо-

логической помощи населению: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. И. Девяткова. — Оренбург, 1992. — 26 с.

3. Крыжановская, Л. А. Особенности суицидального поведения в США / Л. А. Крыжановская // Социальная и клин. психиатрия. — 2000. — № 3. — С. 97–105.

4. Мягков, А. Ю. Темпоральные характеристики самоубийств / А. Ю. Мягков // Социолог. исслед. — 2004. — № 3. — С. 83–92.

5. Обидина, Ю. С. Проблема суицида в современных научных исследованиях и в реальной жизни / Ю. С. Обидина // Гос. управление: Центр-регион (проблемы экономики, социологии и права): Материалы Всеросс. школы-семинара «Национальные отношения и современная государственность». Йошкар-Ола, 28–29 июня 2000 г. Вып. 2. — Йошкар-Ола: Марийский гос. пед. ин-т, 2000. — С. 88–93.

6. Шарафутдинова, Н. Х. Социально-гигиеническая оценка завершённых суицидов среди детей в г. Уфе / Н. Х. Шарафутдинова, Г. М. Валитова, А. А. Калининская // Социальные аспекты здоровья населения: электрон. журн. — 2011. — № 2 (18) // URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/287/27/lang,ru/>. — (дата обрац. — 6.06.11).

7. Hassan, R. Temporal variations in suicide occurrence in Australia: A Research Note / R. Hassan // Australian and New Zealand Journal of Sociology. — 1994. — Vol. 30. — № 2. — P. 194–202.

8. Maldonado, G. Variation in suicide occurrence by time of the day, day of the week, month and lunar phase / G. Maldonado, J. F. Kraus // Suicide and Life-Threatening Behavior. — 1991. — Vol. 21. — № 2. — P. 174–188.

© И. Г. Пашкова, Л. А. Алексина
УДК 611-055.1-071.3(471.22)

И. Г. Пашкова, Л. А. Алексина

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У МУЖЧИН РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанно, что ведущими критериями здоровья являются физическое развитие и адаптационные возможности организма [7, 10]. Компонентный состав тела — хороший внешний индикатор индивидуальных метаболических процессов, позволяющий оценить различные аспекты функционирования организма. Соотношение мышечного, костного и жирового компонентов существенно изменяется в зависимости от среды обитания, особенностей питания, физической активности и воздействия стрессовых факторов. Многочисленные исследования показывают, что проживание человека в гипокомфортных климатогеографических условиях в сочетании с антропогенной нагрузкой приводит к более интенсивному использованию и истощению адаптационных резервов организма, а действие факторов внешней среды на организм человека отмечено в различии антропометрических параметров населения [3, 6 — 8]. Республика Карелия (РК) входит в Северо-Западный регион Российской Федерации, и большая часть территории относится к району Крайнего Севера. Среди совокупного воздействия факторов, влияющих на здоровье населения Северного региона, ведущее место занимают природно-климатические факторы: высокая влажность (86 — 92 %), низкая температура среды, фотопериодичность, высокая ионизация воздуха и резкие колебания напряжения геомагнитного и статического электрического поля, отсутствие устойчивого периода комфортных климатических условий и нарастающее антропогенное загрязнение окружающей среды [4, 9].

По предварительным итогам Всероссийской переписи населения 2010 г., в структуре населения РК мужчины составляют 45,7 %, что на 8,6 % меньше численности женщин. Средний возраст мужчин в РК составляет 33,9 года, их средняя продолжительность жизни в 2008 г. составила 59,1 года, в 2009 г. — 60 лет. Старение населения происходит на фоне сокращения продолжительности жизни населения, а также возникновения значительной гендерной асимметрии, наиболее сильной в старших возрастных группах.

Отсутствие информации об уровне физического развития, особенностях распределения типов телосложения и возрастной изменчивости соматических признаков представителей мужского населения Республики Карелия ограничивает возможность проведения сравнительного анализа с представителями других регионов, что и стало побудительным моментом для настоящего исследования.

В связи с этим **целью** исследования явилось изучение характера возрастных изменений габаритных размеров и компонентного состава тела, определяющих соматотипологическую характеристику мужчин, проживающих в Республике Карелия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена комплексная оценка физического развития 318 мужчин, проживающих в экологических условиях Республики Карелия, из которых 154 относились к юношескому возрасту (17 — 21 лет), 47 — I периоду зрелого возраста (22 — 35 лет), 85 — II периоду зрелого возраста (36 — 60 лет), 24 — к пожилому (61 — 74 лет) и 8 — к старческому возрасту (старше 75 лет). При выделении возрастных групп использована «Схема возрастной периодизации онтогенеза человека», принятая на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва, 1965). По социальному статусу обследуемые были студентами, рабочими, служащими, работающими и неработающими пенсионерами. Исследование проведено с информированного согласия испытуемых с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности, гарантированных ст. 21 и 22 Конституции РФ. Антропометрические измерения проведены в утренние часы по методу В. В. Бунака (1941) [1] с учетом методических рекомендаций Э. Г. Мартиросова [5] и В. Г. Николаева [6, 7]. Для определения компонентного состава тела использовался аналитический метод определения содержания абсолютного и относительного (% от массы тела) количества жировой, мышечной и костной ткани по формулам J. Matiegka [13]. Массо-ростовые отношения оценивались посредством использования индекса массы тела (ИМТ или индекс Кетле), норма которого, согласно классификации ВОЗ, составляет 18,5 — 24,9 кг/м², индекса Ропера (ИР или индекс плотности тела, кг/см³), норма которого составляет 1,16 — 1,30 кг/см³. Конституциональная диагностика проводилась по схеме В. П. Чтецова и др. (1978), согласно которой выделяли четыре типа телосложения: грудной, мускульный, брюшной и неопределенный.

Все результаты антропометрического обследования обработаны с помощью вариационно-статистических методов. Рассчитывали значения следующих показателей: среднее арифметическое (M), стандартная ошибка (m). Выборки данных прове-

ряли на нормальность распределения, для чего был использован критерий Колмагорова – Смирнова и Шапиро – Уилкса при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения достоверности различий характеристик исследуемых независимых выборок с нормальным распределением использовали параметрический критерий Фишера, t-критерий Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, применялся непараметрический критерий Манна – Уитни в отношении двух независимых выборок из генеральной совокупности и анализ по Краскелу – Уоллису для сравнения более двух независимых выборок [2]. Различия значений исследуемых параметров считали достоверными при 95 %-м пороге вероятности ($P < 0,05$). Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программных продуктов «Statistica 6.0 for Windows», «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ значений антропометрических показателей мужчин выявил значительные возрастные

изменения их величин, характер распределения значений которых соответствовал нормальному типу (табл. 1). Сравнительный анализ средних значений габаритных размеров показал, что длина тела юношей и мужчин первого периода зрелого возраста не имеет выраженной возрастной динамики. Статистически значимое ($p < 0,001$) снижение значений длины тела на 1,8 % происходит у мужчин второго зрелого возраста, на 4,3 % – в пожилом, на 6 % – в старческом возрасте. Средние значения массы тела мужчин с увеличением возраста повышаются, достигая статистически значимо больших величин ($p < 0,001$) ко второму периоду зрелого возраста, превышая на 10 % вес юношей. В старших возрастных группах происходит незначительное снижение массы тела на 11,1 % в пожилом и 11,5 % в старческом возрасте от максимальных значений. Величина окружности грудной клетки статистически значимо больших величин ($p < 0,05$) достигает у мужчин второго зрелого возраста и сохраняется в старших возрастных группах (табл. 1).

Сравнительный анализ индексной оценки мужчин разных возрастных групп показал, что больше

Таблица 1
Сравнительная оценка значений антропометрических показателей и компонентного состава тела мужчин разных возрастных групп (M±m)

Показатель	Возраст					
	юношеский (N=154) 1	I зрелый (N=48) 2	II зрелый (N=85) 3	пожилой (N=24) 4	старческий (N=7) 5	
Длина тела, см	178,4±0,6	177,5±1,1	175,1±0,7	170,3±1,6	165,3±4,9	
	1-2 p=0,445; 1-4 p<0,001; 1-3 p<0,001; 1-5 p<0,001;		2-3 p=0,063; 2-4 p<0,001; 2-5 p<0,001;		3-4 p<0,001; 3-5 p<0,001;	
Масса тела, кг	72,6±0,9	74,0±1,8	79,9±1,6	70,2±2,8	70,7±2,4	
	1-2 p=0,482; 1-4 p=0,384; 1-3 p<0,001; 1-5 p<0,001;		2-3 p<0,05; 2-4 p<0,001; 2-5 p= p<0,05;		3-4 p<0,01; 3-5 p=0,474;	
Обхват груди, см	92,6±1,2	96,2±1,9	102,8±3,5	102,7±1,1	91,6±4,8	
	1-2 p=0,167; 1-4 p<0,05; 1-3 p<0,05; 1-5 p<0,001;		2-3 p=0,116; 2-4 p=0,08; 2-5 p<0,05;		3-4 p=0,94; 3-5 p=0,787	
Жировая ткань	кг	15,4±0,6	16,7±1,1	19,8±0,9	13,6±1,0	
	%	1-2 p=0,314; 1-4 p=0,253; 1-3 p<0,001; 1-5 p<0,05;		2-3 p<0,05; 2-4 p=0,092; 2-5 p<0,05;		3-4 p<0,001; 3-5 p=0,080;
		20,8±0,6		21,9±1,2		19,3±1,2
	1-2 p=0,416; 1-4 p=0,394; 1-3 p<0,01; 1-5 p=0,189		2-3 p=0,144; 2-4 p=0,177; 2-5 p<0,01;		3-4 p<0,01; 3-5 p=0,054;	
Мышечная ткань	кг	33,2±0,5	32,5±0,8	33,4±0,7	27,9±1,3	
	%	1-2 p=0,473; 1-4 p<0,001; 1-3 p=0,841; 1-5 p=0,652		2-3 p=0,434; 2-4 p<0,01; 2-5 p=0,116		3-4 p<0,001; 3-5 p<0,05;
		45,9±0,5		44,2±0,7		40,0±1,2
	1-2 p=0,06; 1-4 p<0,001; 1-3 p<0,001; 1-5 p<0,001;		2-3 p<0,05; 2-4 p<0,01; 2-5 p<0,001;		3-4 p=0,127; 3-5 p<0,05;	
Костная ткань	кг	11,9±0,1	12,2±0,2	12,7±0,2	11,9±0,3	
	%	1-2 p=0,352; 1-4 p=0,887; 1-3 p<0,001; 1-5 p<0,001;		2-3 p=0,054; 2-4 p=0,602; 2-5 p<0,001;		3-4 p<0,05; 3-5 p=0,437
		16,6±0,2		16,7±0,3		17,5±0,7
	1-2 p=0,692; 1-4 p=0,059; 1-3 p=0,346; 1-5 p=0,740		2-3 p=0,359; 2-4 p=0,246; 2-5 p=0,269		3-4 p=0,067; 3-5 p<0,01;	
Индекс Кетле, кг/м ²	22,8±0,3	23,8±0,6	26,1±0,5	24,0±0,8	24,4±2,2	
	1-2 p=0,153; 1-4 p=0,210; 1-3 p<0,001; 1-5 p<0,001;		2-3 p<0,01; 2-4 p=0,927; 2-5 p<0,001;		3-4 p<0,05; 3-5 p=0,133;	
Индекс Рорера, кг/см ³	1,28±0,01	1,33±0,04	1,49±0,03	1,41±0,04	1,59 ±0,19	
	1-2 p=0,113; 1-4 p<0,01; 1-3 p<0,001; 1-5 p<0,001;		2-3 p<0,01; 2-4 p=0,213; 2-5 p<0,001;		3-4 p=0,184; 3-5 p<0,01;	
Площадь поверхности тела, м ²	1,88±0,01		1,90±0,03		1,82±0,04	
	1-2 p=0,466; 1-4 p=0,154; 1-3 p<0,001; 1-5 p<0,05;		2-3 p=0,063; 2-4 p=0,109; 2-5 p=0,055;		3-4 p<0,01; 3-5 p=0,123;	

половины обследуемой выборки уже со второго периода зрелого возраста имели избыточную массу тела. Снижалось число лиц с нормальной массой тела: с 75,3 % в юношеском, в первом зрелом – 63,8 % ($p=0,141$), во втором зрелом – 31,8 % ($p<0,001$), в пожилом – возрастает до 52,2 % ($p<0,001$). Увеличивалось количество мужчин с избыточной массой тела: с 18,2 % в юношеском до 23,4 % ($p=0,446$) в первом зрелом, 41,2 % ($p<0,05$) во втором зрелом и 39,1 % ($p=0,863$) в пожилом возрасте. Вырос процент мужчин с ожирением с 3,2 % у юношей до 6,4 % ($p=0,287$) в первом зрелом и до 17,6 % ($p<0,05$) во втором зрелом возрасте. Аналогичная картина выявлена при анализе значений индекса Рорера, величины которого уже с первого периода зрелого возраста показывали преобладание лиц с повышенной плотностью тела (табл. 1).

Проведенный дисперсионный анализ выявил статистически значимые ($p<0,001$) возрастные изменения компонентного состава тела. Статистически значимых различий между средними значениями мышечной массы юношей и мужчин первого периода зрелого возраста не было выявлено. У мужчин второго зрелого возраста происходит статистически значимое ($p<0,01$) снижение относительных величин (в % массы тела) мышечного компонента, а в пожилом и старческом возрасте выявлено уменьшение значений как абсолютных, так и относительных величин данного компонента (табл. 1; рис. 1; 3).

Выраженные возрастные изменения выявлены в содержании жирового компонента. Сравнительный анализ выявил статистически значимое ($p<0,001$) увеличение общего количества подкожного жира у лиц второго зрелого возраста с последующим снижением значений в пожилом и старческом возрасте (табл. 1; рис. 1). Толщина кожно-жировых складок спины, груди и живота мужчин второго зрелого возраста статистически значимо ($p<0,001$) превышала толщину аналогичных складок более молодых мужчин (рис. 2). В пожилом возрасте наблюдалось снижение толщины жировой складки спины ($p<0,05$). Было выявлено возрастное перераспределение подкожного жира, которое заключалось в увеличении толщины жировой ткани на туловище ($p<0,001$) и ее снижении на конечностях. Статистически значимых возрастных изменений в содержании костного компонента массы тела не выявлено (табл. 1; рис. 3).

Конституциональная диагностика показала, что среди обследованного контингента мужчин 121

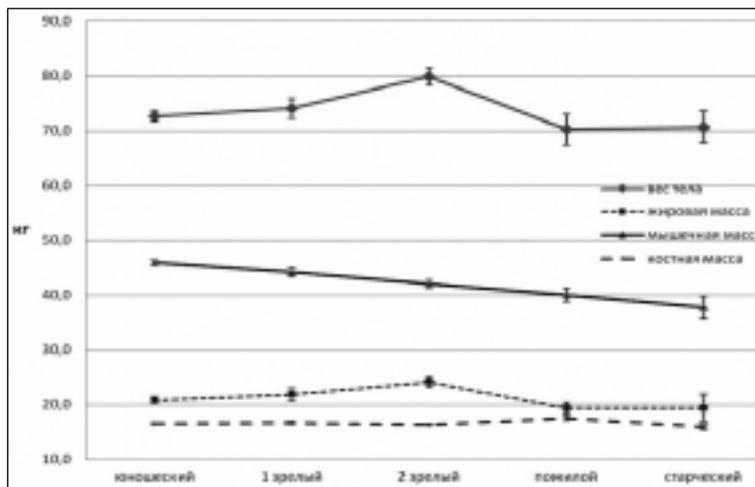


Рис. 1. Возрастная динамика значений массы и компонентного состава тела мужчин разных возрастных групп

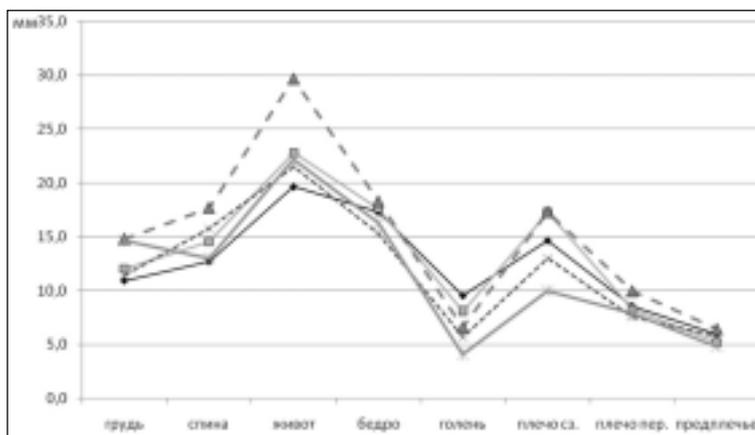


Рис. 2. Сравнительная характеристика распределения подкожно-жирового слоя у мужчин разных возрастных групп

(38 %) имели брюшной тип телосложения, представленный брюшным (69 (22 %)) и брюшно-мускульным

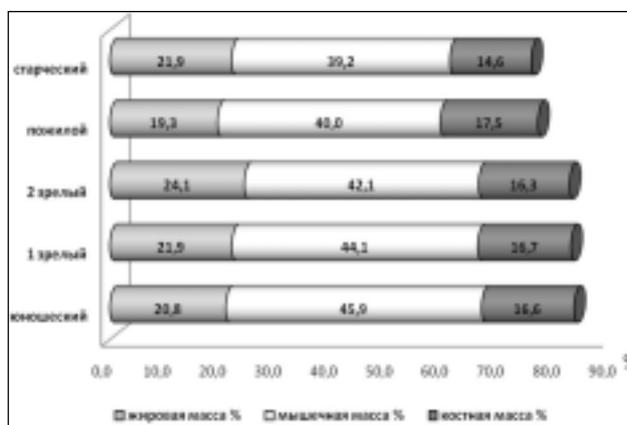


Рис. 3. Соотношение относительных показателей компонентов тела мужчин разных возрастных групп (% от массы тела)

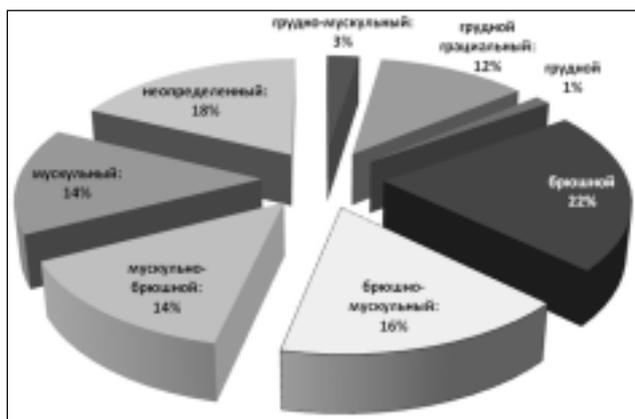


Рис. 4. Распределение мужчин по соматотипам (n = 318)

(52 (16%)) соматотипами. Грудной тип конституции имели 49 (15%) мужчин, среди которых были диагностированы у 4 (1%) человек грудной, у 37 (12%) – грудной грациальный и у 8 (3%) – грудно-мускульный соматотипы. Мускульный тип конституции определялся у 91 мужчины (29%), который был представлен у 46 (14,4%) мускульным и у 45 (14,1%) мускульно-брюшным соматотипами. Неопределенный тип был выявлен у 57 (18%) обследованных мужчин (рис. 4). Среди всех возрастных групп обследованных мужчин чаще регистрировались лица брюшного типа (табл. 2), которые в юношеском возрасте составили 33,1%, их число увеличилось в зрелом возрасте (на 11,2%) и снизилось (на 6%) в пожилом и старческом возрасте. В юношеском возрасте преобладали лица брюшно-мускульного соматотипа (на 6%), а в I и II зрелом – лица брюшного соматотипа (на 14,6 и 8,3% соответственно), в пожилом возрасте были мужчины только брюшного соматотипа. Вторым по частоте встречаемости регистрировался мускульный тип телосложения, доля лиц которого в юношеском возрасте составила 26,6% и увеличилась в I и II зрелом возрасте (на 3,2 и на 3,1% соответственно) с последующим снижением на 3,7% в пожилом и 16,7% в старческом возрасте. Внутри группы мужчин мускульного типа телосложения было выявлено возрастное перераспределение соматотипов: снижение доли лиц мускуль-

ного и увеличение мускульно-брюшного ко II периоду зрелого возраста с обратной динамикой в пожилом возрасте. Со статистически значимой меньшей частотой регистрировались мужчины грудного и неопределенного типов конституции ($p < 0,05 - 0,01$). Возрастная динамика грудного типа заключалась в уменьшении доли лиц во II зрелом возрасте с последующим увеличением в пожилом и старческом возрасте (табл. 2).

Применение метода многофакторного дисперсионного анализа позволило выявить статистически значимую конституциональную зависимость возрастных изменений габаритных размеров ($p < 0,05$), относительных показателей мышечного ($p < 0,05$) и костного ($p < 0,001$) компонентов состава тела мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастные изменения значений габаритных размеров и компонентного состава тела мужчин, проживающих в условиях Республики Карелия, имеют определенную динамику. У мужчин происходит возрастное снижение значений длины тела, а значения массы тела увеличиваются ко второму зрелому возрасту с последующим снижением в пожилом и особенно старческом возрасте. Увеличение массы тела происходит за счет изменения соотношения компонентов тела: увеличения количества жировой ткани и снижения показателей мышечной ткани на фоне незначительных изменений костной массы. Величина ИМТ свидетельствует о наличии во втором зрелом возрасте избыточной массы тела у 41% мужчин и у 18% – ожирения. Выявлены возрастные изменения в топографии жирового отложения, проявляющиеся увеличением толщины кожно-жировых складок на туловище. Особенностью распределения мужчин РК по конституциональным типам является преобладание лиц брюшного соматотипа с высоким содержанием жирового компонента, число которых с возрастом увеличивается. Таким образом, полученные в исследовании результаты возрастной изменчивости габаритных размеров и компонентного состава тела в условиях воздействия на организм экологических факторов Северного реги-

она показывают необходимость их учета для комплексной оценки здоровья населения.

Таблица 2

Распределение мужчин разных возрастных групп по соматотипам

Соматотип	Возраст					Всего
	юношеский	I зрелый	II зрелый	пожилой	старческий	
Брюшной	51 33,1 %	21 44,7 %	37 43,5 %	9 37,5 %	3 37,5 %	121
Мускульный	41 26,6 %	14 29,8 %	28 32,9 %	7 29,2 %	1 12,5 %	91
Грудной	31 20,2 %	6 12,8 %	6 7,1 %	3 12,5 %	3 37,5 %	49
Неопределенный	31 20,1 %	6 12,7 %	14 16,5 %	5 20,8 %	1 12,5 %	57
Всего	154	47	85	24	8	318

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунак, В. В. Антропометрия / В. В. Бунак. – М.: ГУПН РСФСР, 1941. – 364 с.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 460 с.
3. Дерябин, В. Е. Географические особенности строения тела населения СССР / В. Е. Дерябин, А. Л. Пурунджан. – М.: МГУ, 1990. – 191 с.

4. Доршакова, Н. В. Качество окружающей среды и здоровье человека в условиях Карелии / Н. В. Доршакова. — Петрозаводск: ПетрГУ, 1997. — 204 с.

5. Мартиросов, Э. Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартиросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. — М.: Наука, 2006. — 248 с.

6. Николаев, В. Г. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека / В. Г. Николаев. — Красноярск, 2001. — 150 с.

7. Николаев, В. Г. Антропологическое исследование в клинической практике / В. Г. Николаев [и др.]. — Красноярск: Версо, 2007. — 173 с.

8. Николаев, В. Г. Опыт изучения формирования морфологического статуса населения Восточной Сибири / В. Г. Николаев, Л. В. Синдеева // Саратов. науч.-мед. журн. — 2010. — Т. 6. — № 2. — С. 238 — 241.

9. Щербо, А. П. Экология и здоровье детей и подростков Республики Карелия / А. П. Щербо, В. С. Масюк. — Петрозаводск: ПетрГУ, 2007. — 260 с.

10. Bergmann, K. E. Anthropometric data and obesity / K. E. Bergmann, G. B. M. Mensink // Gesundheitswesen. — 1999. — Bd. 61. — S. 115 — 120.

11. Matiegka, J. The testing of physical efficiency / J. Matiegka // Am. J. Phys. Antropol. — 1921. — Vol. 4. — P. 223 — 230.

РЕЗЮМЕ

И. Г. Пашкова, Л. А. Алексина

Возрастная динамика антропометрических параметров у мужчин Республики Карелия

Проведено антропометрическое обследование и компонентный анализ тела у 318 мужчин разных возрастных групп, проживающих в Республике Карелия. Выявлены возрастные различия между значениями габаритных размеров и компонентного состава тела. Соматотипологический анализ выявил преобладание лиц брюшного типа телосложения в мужской популяции, что говорит о формировании фенотипа, адаптированного к условиям проживания в Северном регионе. Результаты составят основу формируемой региональной базы данных.

Ключевые слова: антропометрия, жировая, костная, мышечная масса, соматотип.

SUMMARY

I. G. Pashkova, L. A. Alexina

Age dynamics of anthropometric parameters in the men of Karelia Republic

The anthropometric assessment and the component analysis of the body were carried out in the male inhabitants (n = 318) of Karelia Republic. The age-related difference was found in the indices of the overall dimensions of the body and those of the body components. The somato-typological analysis showed predominance of the men with the belly type of the constitution — the fact evidencing adaptation of the organism to severe climate conditions of the North. These results will lay down the foundation of the regional database for Karelia.

Key words: anthropometry, fat, bone, muscular weight, somatotype.

© Коллектив авторов, 2012 г.

УДК 616.12-008.331.1-08:546.211-02:551.5

**Г. А. Усенко, А. Г. Усенко,
Д. В. Васендин, Н. П. Величко,
О. В. Нищета, С. В. Машков,
Т. Ю. Козырева, Г. С. Шустер**

ОСОБЕННОСТИ УТИЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДА ОРГАНИЗМОМ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ДНИ МАГНИТНЫХ БУРЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЛЕЧЕНИЯ

Сибирская государственная геодезическая академия, г. Новосибирск; Новосибирский государственный медицинский университет

В последние годы отмечен рост заболеваемости и смертности трудоспособного населения вследствие осложнений артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца [5]. На их течение влияют различные факторы социального и природного генеза, включая высокое психоэмоциональное

напряжение, изменения погодных факторов, солнечной (СА) и геомагнитной активности [3]. При этом у высокотревожных (ВТ) лиц отмечены существенные различия в реакции организма на средовые факторы по сравнению с низкотревожными (НТ) [6]. Вероятно, что в основе различий реакции ВТ- и НТ-лиц, наряду с другими факторами, лежат различия в утилизации кислорода тканями.

Цель работы: изучить величину утилизации кислорода тканями мужчин, страдающих АГ-II, 2 степени, риск 3, в период геомагнитных возмущений (ГМВ), исходя из особенностей психосоматического статуса (ПСС) и варианта лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2000 по 2011 гг. в условиях поликлиник обследована группа работающих мужчин (технических работников) в возрасте 44 — 62 лет (в среднем $54,2 \pm 1,8$ года), страдающих гипертонической болезнью II стадии (ГБ-II) 2 степени, риск 3. В год обследовались 850 ± 11 пациентов. Наличие ГБ устанавливали по критериям, изложенным в [8]. Средняя продолжительность ГБ-II — $11,6 \pm 1,4$ года. Контролем служили 485 ± 6 (в год) здоровых мужчин, совместимых по основным антропосоциальным показателям. Активность симпатического (SNS) и парасимпатического (PSNS) отделов веге-

тативной нервной системы (ВНС) определяли по исходному вегетативному тону. Рассчитывали минутный объем кровотока (МОК):

$$\text{МОК} = [(\text{САД} - \text{ДАД}) \cdot \text{ЧСС}] : [(\text{САД} + \text{ДАД}) : 2] \cdot 100 \text{ [2]}.$$

Содержание в сыворотке крови кортизола, инсулина и альдостерона определяли радиоиммунным методом [11]. Данные о частоте и глубине дыхания, минутном объеме дыхания (МОД), потреблении (PO_2) и использовании кислорода тканями (КИО₂) получали в условиях базального обмена на оксиспирографе «МЕТАТЕСТ-2». Напряжение кислорода в крови (pO_2 , мм рт. ст.) и насыщение (сатурацию) гемоглобина (Hb) кислородом (SaO_2 , %) определяли на анализаторе газов крови «STAT PROFILE. рНОх». Содержание Hb (г/л) определяли гемоглобинцианидным методом на приборе КФК-2. Содержание кислорода (O_2) в крови CaO_2 определяли по формуле

$$\text{CaO}_2 = 1,34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 / 100 + \text{pO}_2 \times 0,0031,$$

где CaO_2 – содержание кислорода в крови; 1,34 – константа Хьюфнера; Hb – содержание гемоглобина в крови; SaO_2 – насыщение Hb кислородом; pO_2 – напряжение кислорода в крови; 0,0031 – коэффициент растворимости кислорода по Бунзену. Соблюдая положения Хельсинской декларации, исследовали артериализированную венозную кровь. Для чего средний палец обследуемого помещали в воду с температурой 50 °С на 3 мин и забирали до 2 мл крови по методике [4]. Забор венозной крови производили из среднего пальца другой руки в том же объеме. После определения CaO_2 вычисляли разницу содержания O_2 в артериализированной и чисто венозной крови и умножали на 100, т. е. определяли процент кислорода, утилизированного тканями. В норме коэффициент утилизации кислорода тканями (КУКТ) при определении в артериальной и венозной крови колеблется в пределах от 30 до 40 %. Значения КУКТ в нашем исследовании оказались в границах методики [10]. Последняя была для всех одинаковой, что позволило определить КУКТ у ВТ- и НТ-лиц с различным темпераментом. В целях определения эффективности лечения в группе учитывали долю (%) лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и приступы стенокардии. Превалирующий темперамент – холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф) и меланхолический (М) – определяли по [9] не менее 4 раз до лечения и далее 1 раз в 3 месяца. Величину тревожности определяли по [12]. Уровень тревожности у НТ не превысил $29,6 \pm 1,5$ балла, а у ВТ – $48,6 \pm 1,5$ балла. Уровень депрессивности определяли по методике [1]. Состояние легкой депрессии ситуативного генеза ($55,1 \pm 3,3$ балла) отмечено только у ВТ/Ф и ВТ/М. ВТ/Х- и ВТ/С-лицам психоневрологи назначали анксиолитики (Ах), в 96 % – сибазон по 2,5 мг утром и на ночь. ВТ/Ф и ВТ/М получали антидепрессант

(Ад), в 96 % случаев – коаксил по 12,5 мг утром и на ночь. Водителям Ад и Ах не назначали, а НТ в них нуждались. Ах и Ад ВТ-пациенты принимали с перерывом в 3–4 дня через 10–12 дней лечения. С 1999 по 2011 гг. ангиотензивная терапия (АГТ) проводилась с использованием 6 групп препаратов согласно [7]. К особенностям ПСС у ВТ(НТ)Х и ВТ(НТ)С отнесли гиперсимпатикотонию у ВТ/Х и симпатикотонию у ВТ/С, НТ/Х и НТ/С. У ВТ(НТ)Ф и ВТ(НТ)М отмечена активность PSNS-отдела ВНС в сочетании с более высокой, нежели у Х и С, активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (по альдостерону) [11]. Это определило цель и акцент в исследовании на тот или иной вариант АГТ. Так, исходя из особенностей ПСС, ВТ/Х и ВТ/С принимали β-адреноблокатор (БАБ) + диуретик (Д) в средних суточных, а НТ/Х и НТ/С – в минимальных эффективных суточных терапевтических дозах (поскольку при средних дозах был выражен гипотензивный эффект) [6]. В качестве Д в 96 % случаев назначался гипотиазид, который ВТ/Х и ВТ/С принимали по 25 мг/сут., а НТ/Х и НТ/С – по 12,5 мг/сут. Из препаратов группы БАБ Х и С принимали метопролол ВТ/Х и ВТ/С по 200 мг/сут., а НТ/Х и НТ/С – по 100 мг/сут. ВТ/Ф и ВТ/М назначался Д и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в средних суточных, а НТ/Ф и НТ/М – в минимальных эффективных суточных терапевтических дозах. В качестве диуретика Ф и М принимали в 25 % случаев гипотиазид, а в 75 % случаев – калийсберегающий верошпирон, поскольку у Ф и М, особенно ВТ, содержание калия в сыворотке крови было на нижней границе нормы. ВТ/Ф и ВТ/М принимали верошпирон по 125–150 мг/сут., гипотиазид по 25 мг/сут.; а НТ/Ф и НТ/М – верошпирон по 75–100 мг/сут., а гипотиазид – по 12,5 мг/сут. В качестве иАПФ Ф и М принимали эналаприл: ВТ/Ф и ВТ/М по 20 мг/сут., а НТ/Ф и НТ/М – по 10 мг/сут. Все больные принимали панангин по 1–2 табл. 2 раза в сутки и аспирин по 0,25 г утром после еды. Выбор препаратов обусловлен экономической доступностью для пациентов и эффективностью в АГТ. Не вмешиваясь в процесс лечения, авторы изучали эффективность АГТ у пациентов (с высокой активностью SNS), которым назначали БАБ. В 96 % случаев это оказались Х и С. Таким образом, вариант АГТ № 1 включал «БАБ + Д + Ах», а вариант АГТ № 2 – М и Ф, которые получали «иАПФ + Д + Ад». Пациенты сравнения также были разделены на указанные группы по темпераменту и тревожности – в этих группах мы проследили эффективность так называемой эмпирической АГТ (вариант № 3) по указанным выше препаратам. Но Х и С назначали иАПФ (ВТ: «иАПФ + Д + Ах», НТ: «иАПФ + Д») вместо более показанных БАБ, а у Ф и М – БАБ вместо более показанных иАПФ (ВТ: «БАБ + Д + Ад» и НТ:

«БАБ + Д»). Все исследования, в том числе забор крови, осуществляли утром, с 8.00 до 10.00, натощак. Данные о состоянии СА, магнитных бурях (М-бурях) и мощности γ -фона внешней среды (мкР/ч) (с 8.00 до 13.00) с 1999 по 2011 гг. получали из лаборатории ионосферно-магнитного прогнозирования Новосибирского гидрометеоцентра. Для определения изменений в период М-бури использовали метод наложенных эпох [3], где значения показателей учитывали за 7 – 2 (–7; –6; –5; –4; –3; –2; –1) суток до начала М-бури, в день бури (0) и в последующие от начала бури дни (+1; +2; +3; +4; +5; +6; +7). Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием прикладных программ «StafStat» и непараметрического критерия t-Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены как $M \pm m$, где M – среднестатистическое значение, m – стандартная ошибка от среднего. Методики не вышли за рамки Хельсинской декларации лечения и обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование за 2000 – 2011 гг. показало (в границах установленной нормы) достоверное повышение мощности γ -фона среды за сутки (–1), в первые (0) и +1, +2 сутки и +4 сутки ГМВ. Далее отмечалось снижение до исходных значений. У здоровых ВТ/Х МОК в магнитоспокойные дни изменялся в пределах $5,4 \pm 0,06$ л. За сутки и в день до М-бури он достоверно увеличивался до $5,9 \pm 0,03$ л и ко 2-м суткам от начала бури МОК приближался к исходным значениям. У ВТ/С МОК до ГМВ не превышал $5,0 \pm 0,06$ л. В отличие от ВТ/Х, достоверное увеличение МОК до $5,5 \pm 0,04$ л отмечалось именно в день М-бури (в 96 % случаев). Далее, к 3-м суткам от начала ГМВ, МОК был таким же, как до бури. У ВТ/Ф и ВТ/М МОК в магнитоспокойные дни не превышал $4,5 \pm 0,03$ л и $4,0 \pm 0,03$ л соответственно. На фоне активности РААС в сочетании с PSNS-тонией достоверное увеличение МОК до $5,0 \pm 0,03$ л на 3-и сутки от начала М-бури отмечалось у ВТ/Ф и на 4-е сутки до $4,7 \pm 0,03$ л у ВТ/М. В последующие сутки МОК снижался до исходных значений. У здоровых НТ-лиц динамика была такая же, но МОК во все дни исследования (до, в период и после ГМВ) был ниже на $0,6 \pm 0,04$ л по сравнению с МОК у ВТ-лиц соответствующего темперамента. Исследование показало, что в магнитоспокойные дни МОК у ВТ/Х-пациентов не превышал $5,9 \pm 0,03$ л, у ВТ/С – $5,6 \pm 0,03$ л, у ВТ/Ф – $5,3 \pm 0,04$ л, а у ВТ/М – $4,8 \pm 0,03$ л. У ВТ/Х МОК достоверно возрастал до $6,9 \pm 0,03$ л за сутки (–1) и в 0-е сутки М-бури. У ВТ/С увеличивался в день ГМВ (0) до $6,5 \pm 0,03$ л. У ВТ/Ф и ВТ/М возрастал до $6,0 \pm 0,03$ л на 2-е, а у ВТ/М – до $5,8 \pm 0,04$ л на 3-и сутки от начала бури. К исходным значениям

МОК возвращался на сутки позже, чем у ВТ(НТ)-здоровых лиц соответствующего темперамента. У НТ-пациентов динамика была такая же, но во все дни исследования МОК был достоверно ниже на $0,65 \pm 0,03$ л по сравнению с МОК у ВТ-лиц соответствующего темперамента. Характер изменения МОК (паттерн) до, в период и после М-бури у пациентов группы сравнения и основной группы был одинаков. В отличие от групп сравнения, в основных группах ВТ-пациентов, принимавших АГТ по варианту № 1 (для Х и С) и варианту № 2 (для Ф и М), значения показателей МОК были такими, какими они отмечены нами у НТ-больных группы сравнения, а у НТ-больных, также принимавших АГТ «вариант № 1» (для Х и С) и «вариант № 2» (для Ф и М), МОК был такой же, как у здоровых ВТ-лиц соответствующего темперамента. Таким образом, у лиц с симпатикотонией (Х и С) увеличение МОК сочеталось с повышением напряженности магнитного поля (МП) Земли и γ -фона среды уже за 1 сутки (у ВТ и НТ/Х) и в 1-й день (Х и С) М-бури, а у парасимпатотоников (Ф и М) увеличение МОК приходилось на дни снижения напряженности МП Земли, но повторного повышения мощности γ -фона среды (+2 и +3 соответственно). Во всех группах выраженность реакции у ВТ-лиц оказалась выше, чем у НТ. Исследование показало, что МОД в покое у здоровых ВТ(НТ)-лиц до М-бури изменялся в следующих границах: ВТ(НТ)/Х $9,5 \pm 0,1$ л ($8,9 \pm 0,1$ л), у ВТ/С – $10,2 \pm 0,06$ л ($9,6 \pm 0,06$ л), у ВТ/Ф – $11,0 \pm 0,05$ л ($10,4 \pm 0,05$ л), а у ВТ/М – $11,4 \pm 0,05$ л ($10,8 \pm 0,05$ л). Анализ оксиспирограмм пациентов группы сравнения показал, что в магнитоспокойные дни у ВТ/Х МОД варьировал в границах $10,9 \pm 0,1$ л, у ВТ/С – $11,3 \pm 0,06$ л, у ВТ/Ф – $11,7 \pm 0,05$ л, а у ВТ/М – $12,3 \pm 0,05$ л ($M > \Phi > C > X$). В дни ГМВ МОД у всех лиц достоверно увеличивался на $1,5 \pm 0,05$ л у ВТ/Х, на $1,6 \pm 0,05$ л – у ВТ/С, на $1,8 \pm 0,05$ л – у ВТ/Ф и на $1,9 \pm 0,05$ л у ВТ/М в те же дни, что и МОК. В среднем на $1,7 \pm 0,05$ л от исходного. В группах НТ-пациентов отмечена такая же динамика, но величина МОД у них была достоверно ниже по сравнению с ВТ на $1,1 \pm 0,04$ л во все дни исследования. У ВТ- и НТ-пациентов основной группы, получавших АГТ по варианту № 1 (для Х и С) и варианту № 2 (для Ф и М), динамика была такая же. Но величина МОД во все дни исследования у ВТ-лиц основной группы была следующей: у ВТ- как у НТ-пациентов группы сравнения, а у НТ-лиц основной группы – как у здоровых ВТ-пациентов соответствующего темперамента. Известно, что повышение (снижение) МОД и МОК отражает изменение потребности организма в кислороде [10]. Действительно, в дни М-бури PO_2 у всех исследуемых лиц повышался, причем в те же дни, что и МОК. Особенность в том, что АГТ по «варианту № 1» для ВТ(НТ)Х и С и «варианту № 2» – для ВТ(НТ)Ф и М сопровождалась

достоверно менее выраженным повышением PO_2 по сравнению с такими же ВТ(НТ)-пациентами соответствующего темперамента групп сравнения. Так, у ВТ-лиц PO_2 оказался практически таким же, как у НТ-пациентов соответствующего темперамента группы сравнения, а у НТ-пациентов — таким же, как у ВТ-здоровых лиц. Достоверное изменение показателей отмечено не только у Х- и С-, но и у Ф- и М-пациентов, а также здоровых лиц в 1–2-й дни бури. Однако повышение PO_2 несущественно. Но увеличение PO_2 не всегда адекватно повышению утилизации кислорода. Оказалось, что КИО₂ и КУКТ у ВТ(НТ)-пациентов (на фоне указанных вариантов АГТ) и ВТ(НТ)-здоровых лиц в магнитовозмущенные дни оказался достоверно ниже, чем в магнитоспокойные. Причем снижение, а также возвращение к исходным значениям отмечено в те же дни, что и МОК. На фоне эмпирической АГТ (вариант № 3) и АГТ по вариантам № 1 и № 2 значения КИО₂ и КУКТ у ВТ-лиц были ниже, чем у НТ-лиц соответствующего темперамента во все дни исследования. Однако на фоне АГТ по вариантам № 1 и № 2 снижение КИО₂ и КУКТ во все дни было менее выраженным, нежели АГТ по варианту № 3. При этом величина утилизации кислорода тканями и КИО₂ у ВТ(НТ)-пациентов приближалась к значениям КУКТ и КИО₂ у здоровых ВТ(НТ)-лиц соответствующего темперамента. Число транзиторных ОНМК и приступов загрудинных болей в магнитоспокойные дни (-5–-2) у пациентов группы сравнения достоверно снижалось в последовательном ряду: М>Ф>С>Х: ВТ(НТ)/М – 4,3±0,2 (2,6±0,2)>ВТ(НТ)/Ф – 3,5±0,2 (1,9±0,2)>ВТ(НТ)/С – 2,7±0,2 (1,5±0,2)>ВТ(НТ)/Х – 1,8±0,2 (1,1±0,2). В период ГМВ число приступов достоверно увеличивалось в том же последовательном ряду ВТ(НТ): М>Ф>С>Х, до 6,4±0,2 (4,7±0,2)>5,6±0,1 (3,6±0,2)>4,5±0,2 (3,0±0,2)>3,5±0,2 (2,7±0,2). В аналогичных группах, принимавших лечение по вариантам № 1 (для Х и С) и № 2 (для Ф и М), число ОНМК и приступов до М-бури было достоверно ниже: ВТ(НТ)/М: 3,6±0,2 (1,7±0,2)>ВТ(НТ)/Ф>2,8±0,2 (1,4±0,1)>ВТ(НТ)/С 2,0±0,2 (1,2±0,1)>ВТ(НТ)/Х 1,2±0,04 (0,97±0,04) случаев. По сравнению с пациентами группы сравнения частота ОНМК и приступов у лиц основной группы была достоверно ниже: ВТ(НТ)/М 4,6±0,2 (3,3±0,1)>Ф 3,9±0,2>(2,9±0,1)>Х 3,2±0,2 (2,4±0,1)>С 2,3±0,2 (1,8±0,1). Таким образом, у здоровых мужчин и пациентов с ГБ в условиях повышения напряженности МП Земли и мощности γ -фона среды (в границах нормы) в период М-бури (и уже за сутки — только у Х) происходило снижение утилизации кислорода тканями. «Задолженность» тканей (в том числе мозга и миокарда) по кислороду в период ГМВ приводит к переходу организма на более напряженный (по увеличению МОК, МОД, PO_2), но энергетически менее выгодный (по снижению КУКТ и КИО₂)

уровень функционирования. Установлено, что в период ГМВ возрастает свободно-радикальное перекисное окисление липидов (СПОЛ) мембран клеток [3]. В нашем исследовании фактором, активирующим СПОЛ, могло быть повышение мощности гамма-фона среды. Вероятно, повышение СПОЛ в эти дни сказалось на снижении функции мембран эндотелия капилляров и эритроцитов, которое, в свою очередь, снизило транспорт кислорода в системе «эритроцит — эндотелий — клетка», что убедительно, если учесть, что снижение гамма-фона среды сочеталось с ростом КУКТ и что вторая «волна» подъема мощности γ -фона среды развивалась уже на фоне снижения напряженности МП Земли, на которую в эти дни в меньшей степени реагируют симпатотоники Х и С, а в большей степени — парасимпатотоники Ф- и М-пациенты. В основе различий ответной реакции в период ГМВ также лежат особенности ПСС по темпераменту — это очевидно, если учесть, что на фоне вариантов АГТ № 1 (Х и С) и № 2 (Ф и М) выраженность физиологических сдвигов во все дни оказалась ниже, а утилизация кислорода — выше, чем на фоне «обычной» АГТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В период ГМВ у больных ГБ мужчин отмечается увеличение МОК, МОД, PO_2 , которое сочетается со снижением утилизации кислорода тканями (по КИО₂ и КУКТ). По изучаемым показателям дебют реакции организма у Х отмечается за сутки и в 1-й день М-бури у Х, у С — в 1-й и 2-й день, у Ф — на 3–4-й, у М — и 4–5-й день М-бури, что обусловлено различиями в психосоматическом статусе.

2. В период М-бури происходило снижение утилизации кислорода тканями (по КИО₂ и КУКТ), которое сочеталось с повышением мощности γ -фона среды за сутки и в 1-е сутки ГМВ, а также на 3–4-й от начала бури. Выраженность негативных изменений по КУКТ возрастает в последовательном ряду: Х>С>Ф>М. У ВТ величина КУКТ во все дни исследования ниже, чем у НТ-лиц соответствующего темперамента.

3. На фоне АГТ по варианту № 1 (для Х и С) и варианту № 2 (для Ф и М) КУКТ во все дни выше, а число ОНМК и приступов загрудинных болей — ниже, чем на фоне эмпирической АГТ (вариант № 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметжанов, Э. Р. Шкала депрессии. Психологические тесты / Э. Р. Ахметжанов. — М.: Лист, 1996. — 320 с.
2. Вейн, А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, В. Л. Голубев. — М.: Медицина, 1991. — 624 с.
3. Гурфинкель, Ю. И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность / Ю. И. Гурфинкель. — М.: Эльф-3, 2004. — 170 с.
4. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. — М.: ГЭОТАР, 2007. — 882 с.
5. Ощепкова, Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001 —

2006 гг. и пути по ее снижению / Е. В. Ощепкова // Кардиология. — 2009. — № 2. — С. 67–73.

6. Панин, Л. Е. Тревожность, адаптация и донологическая диспансеризация / Л. Е. Панин, Г. А. Усенко. — Новосибирск: СО РАМН, 2004. — 316 с.

7. Приказ № 254 Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больных артериальной гипертензией».

8. Профилактика, диагностика и лечение АГ: рекомендации ВНОК (второй пересмотр) // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. — 2004. — Прил. 1. — С. 19.

9. Столяренко, Л. Д. Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии / Л. Д. Столяренко. — Ростов н/Д: Феникс, 1997. — 736 с.

10. Ткаченко, В. И. Нормальная физиология человека / В. И. Ткаченко. — М.: Медицина, 2005. — 928 с.

11. Усенко, А. Г. Зависимость времени свертывания крови от содержания кортизола и альдостерона у больных гипертонической болезнью, подверженных воздействию токсических факторов / А. Г. Усенко [и др.] // Бюллетень Волгоград. Науч. центра РАМН. — 2011. — № 3 (31). — С. 29–34.

12. Ханин, Ю. А. Исследование тревоги в спорте / Ю. А. Ханин // Вопросы психологии. — 1978. — № 6. — С. 94–106.

РЕЗЮМЕ

Г. А. Усенко, А. Г. Усенко, Д. В. Васендин,
Н. П. Величко, О. В. Нищета, С. В. Машков,
Т. Ю. Козырева, Г. С. Шустер

Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и лечения

В период МБ отмечено повышение γ -фона среды и снижением КУКТ, но повышение числа приступов стенокардии за сутки (только у Х), в дни МБ у С, на 3–4 – у Ф, и 4–5 сутки – и у М-лиц, особенно в группах ВТ/Ф и М. Последние – группа риска тяжелого течения ИБС. АГТ + БЛОПСС существенно снизила число приступов и приблизила КИО₂ и КУКТ во все дни к таковым у здоровых лиц соответствующей тревожности и темперамента.

Ключевые слова: ГБ, магнитные бури, гамма-фон, тревожность, темперамент, утилизация кислорода.

SUMMARY

G. A. Usenko, A. G. Usenko, D. V. Vasendin,
N. P. Velichko, O. V. Nischeta, S. V. Mashkov,
T. Yu. Kosyрева, G. S. Schuster

Peculiarity of oxygen utilization in arterial hypertension patients on magnetic storm days stipulated by their psychosomatic status and treatment

Magnetic storm days are characterized by marked elevation of the environment γ -phone, by lowered coefficient of O₂ consumption by the tissues and by increased number of stenocardia attacks within 24 hours before the MS day (in choleric only), on the days of MS – in sanguinics on the 3d–4th day after MS days – in phlegmatics and in melancholics and on the 4th–5th day after beginning of MS, especially in HA-men. HA/Ph and M are groups of high risk HD. АГТ, directed on correction peculiarity of PSS essential neared TOUL and KUO₂ to such significations in healthy men equal temperament and anxiety. Number of St and heartache were lower.

Key words: HD, magnetic storms, γ -phone, anxiety, temperament, oxygen's utilization.

© Коллектив авторов, 2012 г.

УДК 616.131-005.7+616.12-005.4:612.13

И. В. Багрова, Г. А. Кухарчик,
В. И. Серебрякова, Е. Б. Брюнелли,
И. С. Кленина

СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; Городская больница № 23, Санкт-Петербург

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении многих лет занимают первые места в структуре заболеваемости и смертности. Их сочетание ведет к взаимному отягощению и в значительной степени ухудшает прогноз для пациента. В настоящее время активно исследуются предикторы неблаго-

приятного исхода при ИБС и при ТЭЛА, в том числе показатели гемодинамики.

Цель исследования: выявить характерные изменения параметров гемодинамики при ТЭЛА у больных ИБС и определить прогностически наиболее неблагоприятные.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

49 пациентов с ИБС, перенесших ТЭЛА, находились под наблюдением в течение одного года. Диагноз ТЭЛА был установлен при комплексном обследовании, включавшем оценку жалоб, анамнеза заболевания, данных общего осмотра, результаты электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), лабораторных и лучевых методов исследования. Кроме того, больным выполняли ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) вен нижних конечностей. Больные после выписки из стационара получали стандартную терапию: непрямые антикоагулянты, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, статины, β -адреноблокаторы (при отсутствии противопоказаний), нитраты и симптоматическую терапию.

Повторно ЭхоКГ в группе выживших больных выполнили через 12 месяцев после ТЭЛА у 25 боль-

ных. ЭхоКГ сердца выполнялась по стандартной методике с использованием аппарата *Siemens Y 601 tY60St* (Германия). Оценивались следующие параметры: диаметр аорты, диаметр левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), наличие зон гипо- и акинезии, парадоксальное движение МЖП, парастернальный размер правого желудочка (ПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ПСПЖ), диаметр легочной артерии (ЛА), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «STATISTICA – 8.0». Значимость различий количественных показателей проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для проверки гипотезы о равенстве дисперсий выборок пользовались критерием Фишера. Для оценки различий качественных признаков использовали методы непараметрической статистики – критерий χ^2 , точный метод Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находились 49 больных с ТЭЛА, из них 21 мужчина (42,9 %), 28 женщин (57,1 %), средний возраст составил $65,1 \pm 10,8$ года. С целью выявления прогностически неблагоприятных параметров гемодинамики больные ретроспективно были разделены на 2 группы в зависимости от исхода: в 1 группу были включены умершие в течение года наблюдения – 23 пациента (46,9 %);

во 2 группу вошли выжившие в течение года наблюдения – 26 пациентов (53,1 %). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ТЭЛА (2008), была проведена стратификация риска смерти за 30-дневный период у всех пациентов при поступлении в стационар. Высокий риск выявлен у 8 (16,3 %), промежуточный – у 39 (79,6 %), низкий – у 2 (4,1 %) пациентов. В течение одного года летальный исход развился у 7 больных (87,5 %) с высоким риском, у 16 больных (41,2 %) с промежуточным риском. Таким образом, у пациентов с высоким риском действительно отмечалось большое количество летальных исходов, что необходимо учитывать при определении тактики ведения на начальных этапах и дальнейшей профилактике. В то же время промежуточный риск летального исхода был определен у 88,5 % больных с благоприятным исходом. Пациенты были отнесены в группу промежуточного риска на основании выявленных при ЭхоКГ-признаков дисфункции правого желудочка. Это позволяет предположить, что параметры гемодинамики при ТЭЛА у больных ИБС имеют свои особенности.

Основными клиническими проявлениями ТЭЛА у пациентов обеих групп были тахикардия – у 93,9 %, тахипноэ – у 91,1 %, боли в грудной клетке – у 67,3 %. Артериальная гипотензия чаще встречалась у пациентов с летальным исходом: у 7 (30,4 %) 1 группы; у 2 (7,7 %) 2 группы ($p < 0,05$). Фибрилляция предсердий (ФП) зарегистрирована у 12 больных (52,2 %) 1 группы и у 7 больных (26,9 %) 2 группы. При этом постоянная форма ФП присутствовала у 9 больных (39,1 %) 1 группы и у 4 больных (15,4 %) 2 группы; пароксизм ФП в период ТЭЛА отмечен у 3 больных (13,0 %) 1 группы и у 3 больных (11,5 %) 2 группы. Инфаркт-пневмония развилась у 4 больных (17,4 %) 1 группы и у 5 больных (19,2 %) 2 группы.

При оценке параметров гемодинамики выявлено, что у пациентов с летальным исходом ФВ ЛЖ была в среднем на 7 % ниже, чем у пациентов с благоприятным исходом, и составила $47,4 \pm 11,1$ и $54,2 \pm 7,0$ % соответственно ($p < 0,05$). В обеих группах наблюдалась тенденция к расширению левого предсердия, утолщению миокарда ЛЖ (табл. 2).

У пациентов обеих групп отмечалось значительное увеличение СДЛА, дилатация ПЖ и легочной артерии. СДЛА было в среднем на 16 мм рт. ст. больше у пациентов с летальным исходом и составило

Таблица 1

Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов с ТЭЛА в сочетании с ИБС при поступлении в стационар

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=26)
Средний возраст, $M \pm SD$, лет	68,4 \pm 8,7	62,1 \pm 12,4
Мужчины, n (%)	9 (39,1)	12 (46,1)
Женщины, n (%)	14 (60,9)	14 (53,8)
Стенокардия напряжения I-III функционального класса (Ф), n (%)	11 (47,8)	16 (61,5)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	9 (39,1)	8 (30,8)
Постинфарктный кардиосклероз в сочетании со стенокардией напряжения I-III Ф, n (%)	3 (13,1)	2 (7,7)
ХСН II ФК, n (%)	3 (13,1)	8 (30,8)
ХСН III ФК, n (%)	18 (78,3)	18 (69,2)
ХСН IV ФК, n (%)	2 (8,7)	-
Гипертоническая болезнь	22 (95,7)	23 (88,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких	6 (26,1)	2 (7,7)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и его последствия	4 (17,4)	3 (11,5)
Сахарный диабет II типа	4 (17,4)	2 (7,7)
Новообразования	3 (13,1)	-
Травмы опорно-двигательного аппарата	-	1 (3,8)

у больных 1 группы $64,3 \pm 15,9$ мм рт. ст., а у больных 2 группы — $48,1 \pm 14,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Расширение ЛА более значимо было также у пациентов 1 группы (диаметр ЛА составил $26,4 \pm 2,6$ мм), чем у пациентов 2 группы ($24,7 \pm 1,7$ мм; $p < 0,05$). У 8,2% всех обследованных пациентов были выявлены тромбы в правых камерах сердца (рисунок). Признаки дисфункции правого желудочка были выявлены у всех больных 1 группы и у 92,3% больных 2 группы. Дилатация правого желудочка более 30 мм — у 22 больных 1 группы (95,7%) и у 20 больных 2 группы (76,9%); парадоксальное движение МЖП — у 7 больных (30,4%) 1 группы и у 7 (26,9%) 2 группы. Легочная гипертензия с повышением СДЛА более 30 мм рт. ст. — у 23 исследуемых 1 группы (100,0%) и у 24 (92,3%) 2 группы.

Так как у пациентов с летальным исходом замечена тенденция к снижению ФВ ЛЖ, а признаки дисфункции ПЖ определялись у абсолютного большинства пациентов независимо от исхода, для уточнения значения прогностически неблагоприятных параметров наиболее информативные показатели были проанализированы с использованием таблиц сопряженности. При анализе показателей гемодинамики большого круга кровообращения выявлено, что прогностически неблагоприятно снижение ФВ ЛЖ до 45% и ниже. ФВ ЛЖ < 45% отмечена в 6 наблюдениях (26,1%) в группе с неблагоприятным исходом и в 1 случае (3,8%) в группе с благоприятным исходом ($p < 0,05$). Из параметров гемодинамики малого круга кровообращения — это повышение СДЛА до 50 мм рт. ст. и выше и расширение диаметра ЛА до 28 мм и больше. СДЛА выше 50 мм рт. ст. зарегистрировано у 18 больных (78,3%) 1 группы и у 11 больных (42,3%) 2 группы ($p < 0,05$). Увеличение диаметра ЛА более 28 мм отмечалось у 8 больных (34,8%) 1 группы и у 2 больных (7,7%) 2 группы ($p < 0,05$). Прогностически неблагоприятным являлось сочетание снижения ФВ ЛЖ менее 45% и повышения СДЛА более 50 мм рт. ст., что выявлено у 6 больных с неблагоприятным исходом ($p < 0,05$).

При УЗДГ вен нижних конечностей выявляли клапанную недостаточность вен у 84% пациентов 1 группы и 81% пациентов 2 группы, наличие несжимаемости вены датчиком — у 37 и 43% и наличие тромбов в глубоких венах у 6 — 14% пациентов соответственно. Частота выявления венозных тромбозов по данным УЗДГ вен нижних конечностей не различалась у пациентов разных групп.

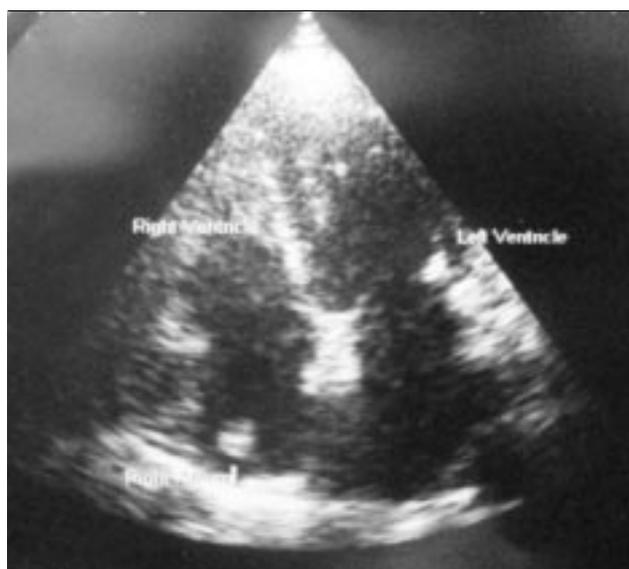
Таблица 2
Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов с ТЭЛА в сочетании с ИБС по показателям ЭхоКГ при поступлении в стационар

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=26)
Диаметр аорты, мм, M±SD	34,1±3,2	34,2±3,7
Размер ЛП, мм, M±SD	45,6±6,5	45,2±5,9
КДР ЛЖ, мм, M±SD	54,7±9,6	51,3±6,3
КСР ЛЖ, мм, M±SD	40,5±7,5	34,5±8,3
Толщина МЖП, мм, M±SD	12,4±2,2	12,7±1,6
Толщина ЗС ЛЖ, мм, M±SD	11,8±1,6	11,5±1,3
ФВ ЛЖ, %, M±SD	47,4±11,1	54,2±7,0
ФВ ЛЖ < 45 %, n (%)	6 (26,1)	1 (3,8)
Зоны гипокинезии, n (%)	10 (43,5)	10 (38,5)
Парастернальный размер ПЖ, мм, M±SD	35,1±4,0	32,8±3,9
Толщина стенки ПЖ, мм, M±SD	3,4±0,5	3,3±0,8
Парадоксальное движение МЖП, n (%)	7 (30,4)	7 (26,9)
Диаметр легочной артерии, мм, M±SD	26,1±2,6	24,7±1,7
Диаметр легочной артерии > 28 мм, n (%)	8 (34,8) *	2 (7,7)
СДЛА в ЛА, мм рт. ст., M±SD	64,3±15,9*	48,1±14,1
СДЛА > 50 мм рт. ст., n (%)	18 (78,3) *	11 (42,3)
Тромб в правых камерах сердца, n (%)	2 (8,7)	2 (7,7)

* - $p < 0,05$.

Причинами летального исхода были прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — у 10 больных, рецидив ТЭЛА — у 9, новообразования — у 3 и острый инфаркт миокарда — у 1. Показатели гемодинамики у умерших от разных причин не различались.

При оценке показателей ЭхоКГ в динамике через 12 месяцев у выживших пациентов выявлено уменьшение СДЛА и диаметра ЛА, остальные показатели гемодинамики существенно не изменились (табл. 3). Несмотря на общую тенденцию к нормализации



ЭхоКГ пациентки С., 81 г., госпитализированной с ТЭЛА (верхушечная 4-камерная позиция). В полости правого предсердия у устья нижней полой вены лоцируется эхопозитивное образование $1,8 \times 1,5$ см — тромб

Изменение параметров гемодинамики по показателям ЭхоКГ у пациентов с благоприятным исходом при ТЭЛА в сочетании с ИБС

Показатель	При поступлении (n=26)	Через 12 месяцев (n=25)
Диаметр аорты, мм, M±SD	34,2±3,7	34,3±3,4
Размер ЛП, мм, M±SD	45,2±5,9	45,3±5,9
КДР ЛЖ, мм, M±SD	51,3±6,3	53,6±6,7
КСР ЛЖ, мм, M±SD	34,5±8,3	37,6±7,7
Толщина МЖП, мм, M±SD	12,7±1,6	12,4±1,5
Толщина ЗС ЛЖ, мм, M±SD	11,5±1,3	11,4±1,2
ФВ ЛЖ, %, M±SD	54,2±7,0	55,1±7,5
Зоны гипокинезии, n (%)	10 (38,5)	8 (30,8)
Парастернальный размер ПЖ, мм, M±SD	32,8±3,9	32,5±3,8
Толщина стенки ПЖ, мм, M±SD	3,3±0,8	3,4±1,0
Парадоксальное движение МЖП, n (%)	7 (26,9)	3 (11,5)
Диаметр легочной артерии, мм, M±SD	24,7±1,7	23,8±2,2
СДЛА, мм рт. ст., M±SD	48,1±14,1	35,2±12,1*
Тромб в правых камерах сердца, n (%)	2 (7,7)	2 (8,5)

* - p < 0,05.

зации СДЛА, направленность изменений СДЛА у пациентов была различной. В целом отмечено значимое уменьшение СДЛА с 48,1±14,1 до 36,5±17,7 мм рт. ст., в среднем на 12 мм рт. ст. (p<0,05). При этом у 18 пациентов (72,0 %) СДЛА снизилось до 30 мм рт. ст. и ниже, а у 5 (20,0 %) оставалось высоким. У 2 больных (8,0 %) отмечено прогрессирующее увеличение СДЛА в течение года, достигая 50–80 мм рт. ст. к концу года наблюдения.

Таким образом, наличие сниженной ФВ ЛЖ и высокого СДЛА у больных ИБС сопровождалось прогрессированием клинических проявлений ХСН в течение года; кроме того, у части пациентов 2 группы выявлено нарастание СДЛА в течение 1 года.

В настоящем исследовании у больных с ТЭЛА в сочетании с ИБС прогностически неблагоприятным параметром гемодинамики оказалась фракция выброса ЛЖ менее 45 %, что подтверждается в ряде других исследований [2, 5]. Нарушение сократительной функции ЛЖ у наблюдаемых пациентов чаще было связано с перенесенным ранее инфарктом миокарда и развитием ХСН. Тенденцию к дилатации ЛП у обследованных пациентов можно объяснить длительно существующей артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

Наличие дисфункции ПЖ, по данным A. Ribeiro et al. (1999), в 6 раз увеличивает риск летального исхода на госпитальном этапе и в 2,4 раза через 1 год после острого эпизода ТЭЛА [7]. В данном исследовании выявлена высокая частота дисфункции ПЖ у пациентов с ТЭЛА на фоне ИБС (100,0 % в 1 группе и 92,3 % во 2 группе). Эти результаты выше показателей частоты дисфункции ПЖ у больных ТЭЛА, полученных S. Grifoni et al. (2006) – 48,5%; N. Kucher et al. (2005) – 39 % [3, 4]. Прогностически неблагоприятными было повышение СДЛА более 50 мм рт. ст. (у 78,3 % больных с летальным исходом и у 42,3 % больных с благоприятным исходом) и уве-

Таблица 3

личение диаметра ЛА более 28 мм (у 34,8 % 1 группы и у 7,7 % 2 группы). Известно, что высокий уровень давления в легочной артерии связан с риском развития хронической легочной гипертензии [1, 7]. Имеющиеся в литературе данные о частоте развития постэмболической легочной гипертензии противоречивы. Так, по данным V. Pengo et al. (2004), клинически выраженная постэмболическая легочная гипертензия выявлялась через 6 месяцев у 1,0 % перенесших ТЭЛА, через один год – у 3,1 %, через 2 года – у 3,8 % больных [6]. S. Grifoni et al. (2006) показали, что дисфункция ПЖ сохраняется до момента выписки из стационара

у 20 % больных, перенесших эпизод легочной эмболии [3]. По результатам проведенного исследования, постэмболическая легочная гипертензия при ТЭЛА у больных ИБС развивалась в 28,0 % случаев. Высокая частота выявления вторичной легочной гипертензии, вероятно, связана с развитием ТЭЛА уже на фоне ХСН у больных ИБС.

ВЫВОДЫ

Выявлены следующие прогностически неблагоприятные параметры гемодинамики при ТЭЛА у больных ИБС: низкая ФВ ЛЖ (45 % и меньше), повышение СДЛА 50 мм рт. ст. и выше и их сочетание. У больных ИБС, перенесших ТЭЛА, определялась высокая частота постэмболической легочной гипертензии (28,0 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Крахмалова, Е. О. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: терапевтические аспекты / Е. О. Крахмалова // Серцева Недостатность. – 2010. – № 1. – С. 45–61.
2. Bhatia, R. S. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study / R. S. Bhatia [et al] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 260–269.
3. Grifoni, S. Association of Persistent Right Ventricular Dysfunction at Hospital Discharge After Acute Pulmonary Embolism With Recurrent Thromboembolic Events / S. Grifoni [et al] // Arch. Intern. Med. – 2006. – № 166. – P. 2151–2156.
4. Kucher, N. Prognostic Role of Echocardiography Among Patients With Acute Pulmonary Embolism and a Systolic Arterial Pressure of 90 mm Hg or Higher / N. Kucher // Arch. Intern. Med. – 2005. – № 165. – P. 1777–1781.
5. Owan, T. E. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / T. E. Owan // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 251–259.
6. Pengo, V. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism / V. Pengo [et al] // N. Eng. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2257–2264.
7. Ribeiro, A. Pulmonary embolism. One-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis / A. Ribeiro [et al] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1325–1330.

РЕЗЮМЕ

И. В. Багрова, Г. А. Кухарчик, В. И. Серебрякова, Е. Б. Брюнелли, И. С. Кленина

Состояние гемодинамики у больных тромбоэмболией легочной артерии в сочетании с ишемической болезнью сердца

В исследование были включены 49 больных тромбоэмболией легочной артерии в сочетании с ишемической болезнью сердца. Всем пациентам проводилось стандартное обследование и лечение. При динамическом наблюдении пациентов в течение одного года были выявлены наиболее важные прогностически неблагоприятные параметры гемодинамики при тромбоэмболии легочной артерии у больных ишемической болезнью сердца: снижение фракции выброса левого желудочка менее 45 %, повышение систолического давления в легочной артерии выше 50 мм рт. ст. и их сочетание. Частота постэмболической легочной гипертензии составила 28,0 %.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, ишемическая болезнь сердца, гемодинамика.

SUMMARY

I. V. Bagrova, G. A. Kukharchik, V. I. Serebryakova, E. B. Brunelli, I. S. Klenina

Parameters of haemodynamics in the patients with pulmonary embolism associated with ischemic heart disease

49 patients with pulmonary embolism associated with ischemic heart disease were included in this study. Standard investigation and treatment were provided for all patients. A year round dynamic medical supervision over the patients revealed the most significant, prognostically unfavourable parameters of haemodynamics in case of pulmonary artery thromboembolism in the ischemic patients: lowered ejection fraction (<45%) in the left ventricle, increased systolic pressure (>50 mm Hg) in the left artery and their combination. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension was 28.0 %.

Key words: pulmonary embolism, ischemic heart disease, haemodynamics.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.831-005.1-005.4-089

**С. В. Можаяев, В. Н. Очколяс,
Л. В. Рошковская, Г. В. Катаева**

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИМИ ОПЕРАЦИЯМИ

Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Морфологические изменения экстра- и интракраниальных сосудов представляют основную группу патогенетически значимых факторов, лежащих в основе ишемической болезни головного мозга [1].

Критическое снижение мозгового кровотока при острой церебральной ишемии вследствие стеноза или окклюзии брахиоцефальных артерий при отсутствии структурных и функциональных механизмов компенсации мозгового кровотока приводит к функциональной и аноксической деполяризации нейронов в пораженном сосудистом бассейне. Именно этот феномен лежит в основе концепции ишемической полутени [3].

Основным патогенетическим механизмом формирования ишемического очага при критическом снижении мозгового кровотока является феномен эксайтотоксичности [8]. Данный патогенетический

механизм реализуется через глутамат-кальциевый каскад: избыточное высвобождение аминокислотных нейротрансмиттеров глутамата и аспартата из окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство и синаптическую щель приводит к активации и последующей альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата. Результатом активации данных рецепторов является повышенный вход кальция в клетку с последующей стимуляцией протеаз и запуск механизмов некроза и апоптоза нейрона [4, 5].

В зоне пенумбры не отмечается длительного и выраженного увеличения концентрации глутамата. Повышенное количество глутамата может поступать в зону пенумбры из ядерной области ишемии, повреждать близлежащие нейроны, индуцируя дальнейший выброс нейротрансмиттера. Механизм глутаматной эксайтотоксичности в зоне пенумбры заключается в самораспространении процесса метаболических нарушений от нейрона к нейрону, от центра к периферии ишемизированной зоны («принцип домино») [9, 11].

Составляющий зону ишемической полутени клеточный пул, утративший электрогенные свойства, но обладающий достаточным энергетическим запасом для предотвращения аноксической деполяризации, является структурно-функциональной базой и мишенью, способной адекватно воспринять потенциальное восстановление мозгового кровотока. Однако состояние нейронов в зоне пенумбры определяется не только выраженностью ишемизации, но и ее длительностью [12]. Поэтому с точки зрения лечебных задач, имеющих своей целью восстановление мозгового кровотока, имеет значение продолжительность «временного окна», в течение

которого можно прогностически рассчитывать на максимально возможное восстановление пораженных мозговых структур.

В этой связи перемещение свободного реваскуляризирующего фрагмента большого сальника на ишемизированные участки головного мозга и наложение экстра-интракраниального микроанастомоза показало свою эффективность при лечении ишемических инсультов головного мозга, обусловленных окклюзией или стенозом интракраниальных сосудов [2, 6, 7].

Целью работы является улучшение результатов лечения больных с последствиями перенесенных церебральных ишемических инсультов, включающее выполнение им реваскуляризирующих операций, на основании ретроспективного анализа динамики клинической картины заболевания, объективных показателей мозгового кровотока и метаболизма, уровня качества жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены отдаленные результаты лечения больных с ишемической болезнью головного мозга, обследованных, оперированных и получавших консервативную терапию на базе РНХИ им. А. Л. Поленова, СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ИМЧ РАН в период с 1990 по 2003 гг. В основу научного исследования положена оценка динамики заболевания у больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий после реваскуляризирующих операций головного мозга. Обследован 81 больной, перенесший ОНМК по ишемическому типу в результате стеноза или окклюзии внутренней сонной артерии. Из этих больных 19 (23,4 %) была произведена аутотрансплантация сальника на участки ишемизированного мозга (группа I), 29 (35,8 %) был наложен экстра-интракраниальный микроанастомоз (ЭИКМА) (группа II), и 33 (40,8 %) больных получали стандартную консервативную терапию (группа III).

Все больные находились в подострой стадии инсульта или стадии реконвалесценции, без клинических признаков отека мозга, без расстройств сознания, с преобладанием в клинической картине очаговой неврологической симптоматики [1].

Основную группу больных составили лица с частичным поражением каротидного бассейна — 68 больных (84 %), 13 больных (16 %) имели тотальное поражение в бассейне внутренней сонной артерии.

Возраст больных находился в пределах от 19 до 70 лет. Средний возраст составил $50,9 \pm 4,2$ года. Мужчин было 53 (65,4 %), женщин — 28 (34,6 %).

В сроки до 6 месяцев после перенесенного инсульта были обследованы и получили лечение 38,3 % больных, в сроки от 6 до 12 месяцев — 40,7 % больных, от 1 года до 2 лет — 16 %, свыше 2 лет — 5 %. Статистически достоверных различий по полу, воз-

расту, срокам проведения обследования и лечения в исследуемых группах не зарегистрировано.

Анализ динамики клинической картины заболевания проводился на момент обращения в стационар, спустя 1 — 2 месяца после лечения и спустя 7 — 12 лет после лечения.

Обследование больных проводилось комплексно с использованием неврологических, нейроофтальмологических, электрофизиологических, рентгенологических, ультразвуковых методик, лабораторных данных, КТ, МРТ, шкал оценки медико-социальной адаптации. Использованы шкалы инсульта Национального института здоровья для оценки неврологического дефекта (NIH), Mini-Mental test для оценки когнитивных функций, речевой опросник для оценки речевых расстройств, шкала Карновского для оценки медико-социальной адаптации.

При исследовании кровообращения и метаболизма головного мозга, а также их динамики до и после лечения применяли позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), которую выполняли на 8-миколецевом томографе «РС2048-15В» фирмы Scanditronix (Швеция) с двумя радиофармпрепаратами (РФП) — [O-15]-водой и с [F18]-дезоксиглюкозой в ИМЧ РАН. Оценка кровотока и метаболизма осуществлялась на основании анализа индекса накопления (ИН) РФП в зоне клинического интереса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженность неврологических симптомов при первичном обследовании была одинаковой в трех подгруппах. По данным оценочных шкал, различия между контрольной и исследуемыми группами больных были статистически незначимы ($p > 0,05$).

По данным КТ или МРТ, у всех обследованных больных были выявлены однотипные структурные изменения в виде очагов ишемии или постишемической кисты. По данным КАГ, все больные имели окклюзию или стеноз ВСА или ее ветвей.

При анализе результатов исследования мозгового кровотока и метаболизма по данным ПЭТ у всех обследованных больных также выявлены однотипные изменения. В очаге ишемического поражения мозга выделено три зоны: I — снижение ИН РФП до 20 — 30 % от среднего их значения на контрлатеральной стороне; II — снижение ИН РФП до 30 — 60 % от среднего их значения на контрлатеральной стороне; III — снижение ИН РФП менее 60 % от среднего их значения на контрлатеральной стороне (рисунок).

Зона I представляла собой зону необратимых изменений, соответствовала центральной части ишемического очага и чаще располагалась в лентиклостриарной области. В ряде случаев ($n = 12$) нео-

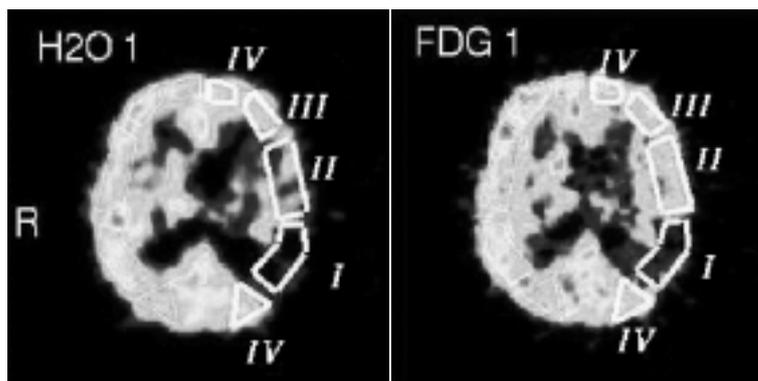
братимые изменения развивались также в обширной зоне коры больших полушарий. При сопоставлении данных ПЭТ и КТ/МРТ границы зоны сниженной перфузии и метаболизма соответствовали зоне ишемических изменений на КТ/МРТ.

При оценке структурных и функциональных изменений во II зоне, по данным КТ, МРТ и ПЭТ, установлено, что они соответствуют зоне ишемической полушария, представляющей собой область мозга с угнетенной функциональной активностью, но с частично сохраненной жизнеспособностью нервных клеток.

Зона III с относительной сохранностью показателей мозгового кровотока и метаболизма, по данным ПЭТ (свыше 60%), регистрировалась у всех больных. Эта область находилась по периферии от зоны пенумбры.

При анализе отдаленных результатов лечения по данным комплексного клинично-неврологического обследования с использованием оценочных шкал было установлено, что в контрольной группе положительная динамика регистрировалась у 12,1% больных, положительная динамика была незначительной или отсутствовала у 87,9% больных ($p < 0,05$). Во II группе положительная динамика регистрировалась у 27,6% больных, динамика отсутствовала у 55,2% больных, отрицательная динамика была зарегистрирована у 17,2% больных. В I группе положительная динамика регистрировалась у 31,6% больных, динамика отсутствовала у 61,3% больных, отрицательная динамика была зарегистрирована у 5,3% больных.

Отчетливая положительная динамика и достигнутый максимальный уровень восстановления утраченных функций наблюдались преимущественно в течение 2-х лет после проведенного лечения у больных всех трех групп. В последующие годы динамического наблюдения состояние больных существенно не менялось при сохранении достигнутого качества жизни. При анализе динамики неврологических функций у больных II и III групп в течение времени катamnестического наблюдения была отмечена тенденция уменьшения количества больных в исследуемых группах, имевших положительную поступательную тенденцию восстановления первично утраченных или сниженных функций. Во II группе поступательная тенденция восстановления неврологического дефицита прямо коррелировала со сроками проведения ревазуляризирующей операции: при проведении операции в сроки до 6 месяцев после перенесенного инсульта ($n = 10$) тенденция и темп восстановления были выше, чем у больных, оперированных в более поздние сроки ($n = 19$) ($p < 0,05$). Аналогичная зависимость потен-



Зоны изменения кровотока и метаболизма, обнаруживаемые при ПЭТ-исследовании у больных, перенесших ишемический инсульт

циала восстановления от времени проведения операции регистрировалась и в I группе.

У больных I группы ($n = 12$), оперированных в сроки до 10 месяцев после перенесенного инсульта, тенденция и качество восстановления утраченных функций были выше, чем у больных ($n = 7$), оперированных позже этого срока ($p < 0,05$). При этом больные I группы восстанавливались лучше, чем больные II группы ($p < 0,05$). В III группе зависимости качества и темпа восстановления от периода начала лечения выявлено не было.

При выполнении УЗДГ сосудов головного мозга только в группе I было отмечено достоверно значимое ($p < 0,005$) улучшение венозного оттока из полости черепа.

При анализе результатов ПЭТ-исследования в динамике установлено, что изменения кровотока и метаболизма в зоне инсульта на фоне лечения неоднозначны. Выделены 3 варианта функциональных изменений:

- 1) темп увеличения метаболизма превышал темп усиления кровотока;
- 2) темп усиления кровотока превышал темп увеличения метаболизма;
- 3) усиление кровотока и увеличение метаболизма происходили равнозначно.

При изучении возможной корреляции динамики неврологического статуса и данных ПЭТ установлено, что при преобладающем восстановлении энергетического метаболизма темп и качество восстановления утраченных функций на фоне лечения были достоверно выше, чем при других вариантах изменения метаболизма и мозгового кровотока ($p < 0,05$). Данный вариант изменения кровотока и метаболизма преобладал в I группе.

При оценке социальной адаптации больных исследуемых групп в отдаленном периоде установлено, что ее уровень коррелировал со степенью восстановления первично утраченных функций. В контрольной группе к прежней работе вернулись 6,1% больных, 9,1% перешли на менее квалифи-

цированный труд, 39,4 % остались дома, но обслуживали себя самостоятельно, 30,3 % остались инвалидами, требующими постороннего ухода, и 15,2 % больных умерли. Во II группе к прежней работе вернулись 6,9 % больных, 6,9 % перешли на менее квалифицированный труд, 55,2 % остались дома, но обслуживали себя самостоятельно, 13,8 % инвалидизировано, 17,2 % больных умерли. В группе I к работе вернулись 15,8 % больных, на менее квалифицированный труд перешли 10,5 %, остались дома — 63,2%, инвалидизировано 5,3%, умерли 5,3% больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ динамики клинической картины заболевания, объективных показателей мозгового кровотока и метаболизма и уровня качества жизни больных, перенесших ишемический инсульт как результат стеноза или окклюзии брахиоцефальных артерий, показал эффективность реvascularизирующих операций. Операция наложения экстра-интракраниального микрососудистого анастомоза и аутоанастомоза свободного фрагмента большого сальника на микроанастомозах с поверхностной височной артерией и веной на ишемические очаги головного мозга являются эффективными методами нейрохирургической реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт, которые формируют устойчивую во времени структурно-функциональную базу улучшения мозгового метаболизма и кровотока, увеличивают темп и качество утраченных или сниженных мозговых функций, улучшают качество жизни больных.

Важное значение в развитии большей эффективности трансплантации фрагмента аутоанастомоза объясняется компенсацией не только артериального, но и венозного кровотока, уменьшением ликворостаза и отека мозга.

Лучший эффект от операции аутоанастомоза свободного фрагмента большого сальника на ишемические очаги головного мозга достигается у больных, оперированных в сроки до 10 месяцев после перенесенного инсульта, эффект от операции наложения экстра-интракраниального микрососудистого анастомоза — в сроки до 6 месяцев после перенесенного инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев, Е. И. Ишемическая болезнь головного мозга / Е. И. Гусев // Вестник РАМН. — 1993. — № 7. — С. 34–39.
2. Тиглиев, Г. С. Микрохирургическая реvascularизация головного мозга аутоанастомозом большого сальника / Г. С. Тиглиев [и др.] // Физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. — 1993. — Т. 79. — № 9. — С. 116–120.
3. Astrup, J. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia / J. Astrup [et al] // Stroke. — 1977. — Vol. 8 (1). — P. 51–57.
4. Haddad, G. G. O₂ deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and

injury / G. G. Haddad, C. Jiang // Prog. Neurobiol. — 1993. — Vol. 40. — P. 277–318.

5. Hegstad, E. Amino-acid release from human cerebral cortex during simulated ischaemia *in vitro* / E. Hegstad [et al] // Acta Neurochir. (Wien). — 1996. — Vol. 138 (2). — P. 234–241.

6. Karasawa, J. Intracranial transplantation of the omentum for cerebral vasculature moyamoya disease: a two-year follow-up study / J. Karasawa [et al] // Surg. Neurol. — 1980. — Vol. 14 (6). — P. 444–449.

7. Karasawa, J. Cerebral revascularization using omental transplantation for childhood moyamoya disease / J. Karasawa [et al] // J. Neurosurg. — 1993. — Vol. 79 (2). — P. 192–196.

8. Olney, J. W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity / J. W. Olney // J. Neural. Transm. Suppl. — 1994. — Vol. 43. — P. 47–51.

9. Obrenovitch, T. P. Evidence against high extracellular glutamate promoting the elicitation of spreading depression by potassium / T. P. Obrenovitch, E. Zilkha, J. Urenjak // J. Cereb. Blood Flow. Metab. — 1996. — Vol. 160. — P. 923–931.

10. Obrenovitch, T. P. Excitotoxicity in neurological disorders — the glutamate paradox / T. P. Obrenovitch [et al] // Int. J. Dev. Neurosci. — 2000. — Vol. 18 (2–3). — P. 281–287.

11. Siesjo, B. K. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis / B. K. Siesjo, F. Bengtsson // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 1989. — Vol. 9. — P. 127–140.

12. Verheul, H. B. Comparison of diffusion-weighted MRI with changes in cell volume in a rat model of brain injury / H. B. Verheul // NMR Biomed. — 1994. — Vol. 7. — P. 96–100.

РЕЗЮМЕ

С. В. Можяев, В. Н. Очкаляс, Л. В. Рошковская, Г. В. Катаева

Отдаленные результаты хирургического лечения ишемических инсультов реvascularизирующими операциями

Проведен ретроспективный анализ эффективности реvascularизирующих операций у 81 больного с атеросклеротическими окклюзирующими поражениями артерий каротидной системы. На основании данных ПЭТ сформулировано патогенетическое обоснование предлагаемых методов хирургического лечения. Операция наложения экстра-интракраниального микрососудистого анастомоза и аутоанастомоза свободного фрагмента большого сальника на микроанастомозах с поверхностной височной артерией и веной на ишемические очаги головного мозга являются эффективными методами нейрохирургической реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт. Подчеркивается необходимость индивидуального подхода при определении показаний к операции: локализация, характер и степень выраженности окклюзирующего процесса, клинические проявления и состояние путей коллатерального кровоснабжения мозга, сроки проведения операции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, трансплантация сальника, экстра-интракраниальный микроанастомоз.

SUMMARY

S. V. Mozhaev, V. N. Ochkoymas, L. V. Roshkovskaya, G. V. Kataeva

Long-term results of surgical treatment of ischemic stroke by revascularization operations

A retrospective analysis of efficiency of revascularizing surgery has been carried in 81 patients with atherosclerotic

occlusive in the carotid system arteries. The pathogenetic grounding of the suggested methods of the surgery has been based on the PET data base. The operation of applying an extra-intracranial microvascular anastomosis and autotransplantation of the free fragment of the greater omentum to the micro-anastomoses with the superficial temporal artery and the vein in the ischemic foci of the brain are effective methods of reha-

bilitation of neurosurgical patients after ischemic stroke. Emphasis is laid on individual approach to the indications for surgery: localization, the nature and extent of the occlusive process, clinical manifestations and collateral blood supply of the brain, the timing of the operation.

Key words: ischemic stroke, transplantation of the omentum, microarterial bypass operations.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.133-005.6:612.123

**М. Л. Поспелова, О. Д. Барнаулов,
В. А. Сорокоумов, Л. А. Белякова**

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ПАЦИЕН- ТОВ С ТРОМБОУККЛЮЗИРУ- ЮЩИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕ- РИЙ И БЕЗ ТАКОВЫХ

Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург; Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями доказано, что повышенный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и других проявлений атеросклеротического поражения сосудов связан с увеличением содержания холестерина в крови и наиболее атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [9]. Известно, что корреляция между частотой развития инсультов и уровнем холестерина отсутствует. В последние годы проблема, связанная с изучением роли гиперхолестеринемии и дислипидемии как этиологического фактора развития деменции и мозгового инсульта, активно изучается [4]. Встречаются работы, посвященные первичной [2] и вторичной [5, 7] профилактике инсультов с применением статинов, которые приводят противоречивые результаты. Поэтому **целью** нашей работы была оценка взаимосвязи липидного обмена и степени гемодинамически и/или клинически значимого стенозирования брахиоцефальных артерий (БЦА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено открытое сравнительное исследование липидного спектра крови у 58 пациентов, разделенных на две однородные группы по возрасту (разнородные по полу): 31 пациент (средний

возраст — 64,7 года, мужчин — 22) со стенооокклюзирующим поражением БЦА; 27 больных с гипертонической энцефалопатией (ГЭ) (средний возраст — 65,1 года, мужчин — 5) без стеноза БЦА и перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Группу пациентов с тромбооокклюзирующими поражениями дополнительно разделили на подгруппы: 1) группа больных с симптомным течением атеросклероза БЦА (16 человек); 2) группа с окклюзиями и субоокклюзиями ВСА (17 человек). В группу пациентов с симптомным течением атеросклеротического процесса вошли 11 больных с окклюзиями и субоокклюзиями и 5 больных со стенозами БЦА 70 — 90 %.

Исходно в группе с хроническим нарушением мозгового кровообращения (гипертоническая энцефалопатия), без перенесенных ОНМК и без гемодинамически значимого стенозирования БЦА пациенты не принимали липидснижающие препараты. В группе со стенооокклюзирующим поражением БЦА пациенты постоянно принимали статины в низких и средних дозах (5 — 20 мг в сутки).

Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина ЛПНП, холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) были измерены стандартным автоматическим методом (автоанализатор ADVIA-1650 и Diasis (Bayer) и рассчитаны по формуле Фрайдевальда [3]. Определяли холестеринный индекс атерогенности (ИА) [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных таблицы, уровень ОХС крови во всех группах превышал нормальные значения, в том числе в группе пациентов со стенооокклюзирующим поражением БЦА, принимающих статины. Во всех группах уровни ТГ, холестерина ЛПОНП и ИА были в пределах нормы, значения холестерина ЛПНП были повышены, без значимых отличий в разных группах.

Данные таблицы показывают, что уровень общего холестерина крови у пациентов без значимого атеросклеротического стенозирования артерий шеи и перенесенных ОНМК был достоверно выше,

Показатели липидного спектра крови у пациентов с наличием тромбоокклюзирующего поражения БЦА и без такового

Показатель	Все пациенты со стенозирующим процессом БЦА более 70 % (n=31)	Окклюзии и субокклюзии (стенозы более 90 %) (n=17)	Стенозы 70–90 % (n=14)	Симптомное течение (+ ОНМ) (n=16)	Асимптомное течение (-ОНМ) (n=15)	ХНМ без стеноза БЦА (n=27)	Норма
ОХС, ммоль/л	5,63±0,21*	5,38±0,27*	5,95±0,33	5,33±0,27*	5,95±0,31	6,51±0,32	3,39–5,20
ТГ, ммоль/л	1,46±0,13	1,52±0,23	1,37±0,10	1,62±0,22	1,28±0,13	1,73±0,18	0,40–2,30
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,58±0,11	1,37±0,09	1,81±0,18 [^]	1,20±0,06	1,93±0,1#	1,54±0,08	1,15–2,50
Холестерин ЛПНП, ммоль /л	3,41±0,19	3,34±0,27	3,49±0,27	3,41±0,27	3,41±0,27	4,19±0,28	2,59–3,37
Холестерин ЛПОНП, ммоль /л	0,64±0,06	0,65±0,11	0,63±0,05	0,69±0,10	0,59±0,06	0,76±0,08	0,30–1,00
ИА	2,86±0,24	3,12±0,37	2,53±0,28	3,52±0,31	2,25±0,2#	3,50±0,39	0,0–4,0

* – различия с группой 6 значимы по критерию U (Манна–Уитни) при p<0,05; [^] – различие между группами 2 и 3 значимы по критерию U при p<0,05; # – различия между группами 4 и 5 значимы по критерию U при p<0,05.

чем в группах пациентов с тромбоокклюзирующими поражениями БЦА, пациентов с окклюзиями и субокклюзиями БЦА и пациентов, перенесших ОНМК. Это, скорее всего, связано с гиполипидемическим лечением (статины) пациентов со значимыми атеросклеротическими поражениями БЦА.

Уровни триглицеридов и холестерина ЛПОНП были во всех группах примерно равные и не выходили за рамки нормальных значений. При этом содержание триглицеридов в целом в группе с тромбоокклюзирующими поражениями БЦА напрямую коррелировало с уровнем 8-фактора свертывания крови (r=0,52), что демонстрирует взаимосвязь нарушений в липидном обмене и прокоагулянтного сдвига в свертывающей системе крови у этих больных и находит частичное подтверждение в работе японских исследователей, показавших прямую корреляцию между уровнем ТГ и 7- и 10-факторами свертывания крови [8].

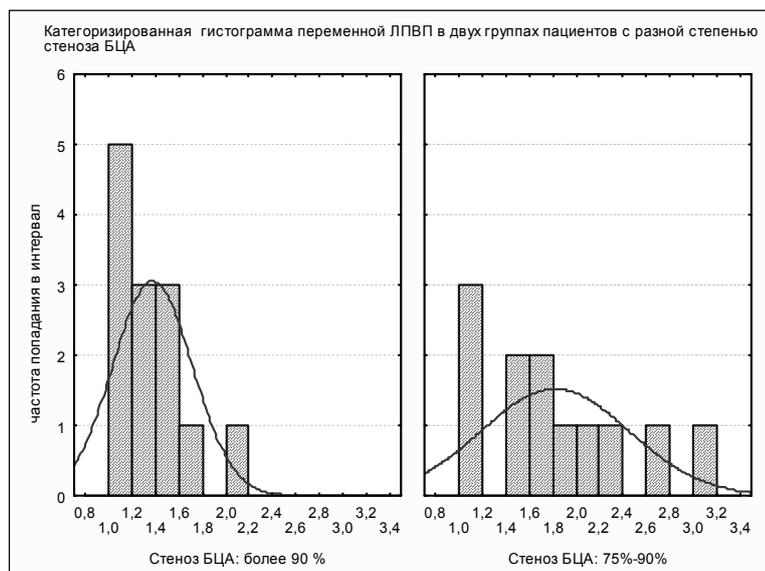
Содержание холестерина ЛПНП во всех группах превышало норму, без значимых отличий меж-

ду группами. Содержание холестерина ЛПВП исходно во всех группах было в пределах нормы. Нами отмечено значимое различие содержания холестерина ЛПВП между группами пациентов с асимптомным течением атеросклероза (более высокое) и симптомным течением его. Вероятно, резервные возможности мобилизации противоатерогенной защиты у первой группы выше, чем у второй, что соответствует тяжести течения заболевания. Отмечено значимое различие концентрации холестерина ЛПВП при сравнении двух групп пациентов со стенозами БЦА 70–90 % и со стенозами БЦА более 90 %. У пациентов с меньшим уровнем стеноза содержание ЛПВП было выше, что также соответствует тяжести течения заболевания, как и в предыдущем случае. На рисунке показано распределение значений холестерина ЛПВП в группах больных с разной степенью стеноза БЦА.

Исходно показатели ИА во всех исследованных группах не выходили за рамки нормальных значений. Отмечено достоверное отличие в показателях ИА в группах с асимптомным и симптомным течением атеросклероза БЦА. Он был ниже в группе с асимптомным течением, что вполне согласуется с приведенными нами данными относительно мобилизации противоатерогенной аутозащиты – ЛПВП.

В целом в группе пациентов с тромбоокклюзирующими поражениями БЦА отмечалась прямая взаимосвязь между vСРБ и индексом атерогенности (r=0,51) и обратная с холестерином ЛПВП (r=-0,54). Воспалительный процесс более выражен у пациентов с повышенным атероматозом и менее при мобилизации ЛПВП – противоатерогенной защиты.

Таким образом, на фоне проводимой гиполипидемической терапии в группе пациентов со стенозирующим атеросклерозом БЦА (дозы статинов – 5–20 мг/сутки) и у пациентов с гипертонической энцефалопатией уровень общего холес-



Распределение значений холестерина ЛПВП в группах больных с разной степенью стеноза БЦА

терина, холестерина ЛПНП превышал нормы, но показатели атерогенного индекса, триглицеридов и холестерина ЛПВП были в пределах нормальных значений. В целом эти изменения в липидном спектре характерны для дислипидемий 2а- и 2б-типа по Фредериксону [6].

В группе пациентов с гипертонической энцефалопатией отмечен значимо более высокий уровень общего холестерина. Представляло интерес сравнить наши данные с результатами исследования липидного спектра у больных ИБС, не принимающих статины, по данным литературы [1]. У 79 больных с ИБС уровень общего холестерина был $6,48 \pm 0,16$ ммоль/л, холестерина ЛПНП — $4,23 \pm 0,25$ ммоль/л, т. е. они были выше, чем в группе пациентов с тромбоокклюзирующими поражениями, но не отличались от таковых в группе больных ГЭ, также не принимающих гиполипидемические препараты. Концентрации триглицеридов ($2,56 \pm 0,18$ ммоль/л) и ИА ($5,41 \pm 0,21$) в группе больных с ИБС были значимо выше, чем в группах больных ангионеврологического профиля, а уровень ЛПВП был достоверно ниже ($1,05 \pm 0,06$ ммоль/л), чем в группах больных цереброваскулярной болезнью. Таким образом, дислипидемические нарушения более выражены при ИБС, что выражалось в низком уровне собственной антиатерогенной защиты и значительном росте атерогенных фракции холестерина.

ВЫВОДЫ

1. В нашем исследовании в группах больных как без тромбоокклюзирующего поражения брахиоцефальных артерий, так с их тромбоокклюзирующим поражением, принимающих гиполипидемические препараты, отмечен повышенный уровень общего холестерина крови и холестерина липопротеидов низкой плотности, что указывает на недостаточное лечение нарушений в обмене холестерина.

2. У больных с тромбоокклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий выявлены значимо более высокие показатели холестерина ЛПВП в случае асимптомного течения атеросклероза в сравнении с группой больных, перенесших ишемический инсульт, что, возможно, указывает на более высокие резервные возможности мобилизации противоатерогенной защиты у первой группы.

3. В группе больных с тромбоокклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий обнаружен значимо более высокий уровень холестерина ЛПВП у пациентов со стенозами БЦА 70–90 %, в отличие от больных со стенозами более 90 %, что соответствует тяжести течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барнаулова, С. О. Фитотерапия в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. О. Барнаулова. — СПб., 2004. — 24 с.

2. Виленский, Б. С. Европейская «Инсульт-инициатива» — рекомендация по ведению больных — 2003 (по материалам журн. «Cerebrovascular Diseases». 2003. 16, P. 311–317) / Б. С. Виленский, А. Н. Кузнецов // Невролог. журн. — 2004. — Т. 9. — № 3. — С. 55–61.

3. Климов, А. Н. Липопротеиды плазмы крови / А. Н. Климов // Липиды: структура, биосинтез, превращения и функции. — М., 1977. — С. 57–80.

4. Скворцова, В. И. Вторичная профилактика инсульта / В. И. Скворцова, И. Е. Чазова, Л. В. Стаховская. — М.: ПАГ-РИ, 2002. — 120 с.

5. Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 352 с.

6. Fredrickson, D. A physician's guide to hyperlipidemia / D. Fredrickson // Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. — 1972. — Vol. 41. — P. 31–36.

7. Marenco, P. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack / P. Marenco [et al] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 549–559.

8. Ohni, M. Serum triglycerides and blood coagulation factors VII and X, and plasminogen activator inhibitor-1 / M. Ohni [et al] // J. Atheroscler. Thromb. — 1995. — Vol. 2. — № 1. — P. 41–46.

9. Vigna, G. B. Lipids and other risk factors selected by discriminant analysis in symptomatic patients with supra-aortic and peripheral atherosclerosis / G. B. Vigna [et al] // Circulation. — 1992. — Vol. 85. — № 6. — P. 2205–2211.

РЕЗЮМЕ

М. Л. Поспелова, О. Д. Барнаулов, В. А. Сорокумов, Л. А. Белякова

Состояние липидного спектра крови у пациентов с тромбоокклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий и без таковых

Проведено исследование липидного спектра крови в разных группах больных ангионеврологического профиля — с тромбоокклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий и без таковых. Отмечен повышенный уровень содержания общего холестерина крови и холестерина липопротеидов низкой плотности во всех группах больных вне зависимости от приема гиполипидемических препаратов. Проанализированы особенности обмена холестерина в зависимости от степени гемодинамически значимого стенозирования и его клинического течения. Показано, что при асимптомном течении атеросклероза брахиоцефальных артерий уровень собственной противоатерогенной защиты выше (холестерин липопротеидов высокой плотности). Выявлен значимо более высокий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности при менее грубых поражениях брахиоцефальных артерий (стенозы 70–90 %), в отличие от уровня их стенозирования более 90 %. В целом указанные изменения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности могут являться показателями тяжести течения атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: липидный обмен, стенозы брахиоцефальных артерий.

SUMMARY

M. L. Pospelova, O. D. Barnaulov, V. A. Sorokumov, L. A. Belyakova

State of lipid metabolism in the patients with and without high-grade brachiocephalic arteries stenosis

Lipid profile was studied in different groups of cerebrovascular patients: with high-grade brachiocephalic artery stenoses and without them. Increased levels of total cholesterol blood LDL cholesterol were found in all patients irrespective of any lipid-lowering medicine administration. The features of cholesterol, depending on the degree of hemodynamically significant stenosis and its clinical course were analysed. Asymptomatic course of brachiocephalic artery atherosclerosis

was accompanied by a higher level of high-density lipoproteins. A significantly higher level of HDL cholesterol was found in less gross lesions of the brachiocephalic arteries (stenosis of 70-90%) in contrast to the level of stenosis greater than 90%. Overall, these changes in the level of HDL cholesterol may be indicators of the atherosclerotic process severity.

Key words: lipid metabolism, stenosis of the brachiocephalic arteries.

© И. С. Моисеев, Б. В. Афанасьев, 2012 г.
УДК 616.36-08:612.119-089.843-07:616.151.55

И. С. Моисеев, Б. В. Афанасьев

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИТРОМБИНА III ПРИ ВЕНО-ОККЛЮЗИОННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачёвой, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Вено-окклюзионная болезнь (ВОБ) печени — осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). По данным Европейской ассоциации трансплантации костного мозга (ЕВМТ), на основании анализа более 2000 аллогенных трансплантаций костного мозга было установлено, что частота развития ВОБ составила 8,9%. Летальность в группе больных с ВОБ составила 18%, причем в группе тяжелой ВОБ — 67% [3]. В последние годы отмечается снижение частоты возникновения ВОБ, связанное с использованием режимов кондиционирования со сниженной токсичностью. Также с появлением дефибротида улучшился и прогноз пациентов с ВОБ, тем не менее даже на фоне терапии дефибротидом летальность при тяжелой ВОБ составляет 25% [4]. Таким образом, несмотря на то, что ВОБ встречается достаточно редко, она вносит достаточно большой вклад в структуру летальности, связанной с трансплантацией. Причем наилучший результат от терапии наблюдается при начале лечения в первые двое суток, после появления клинических проявлений [14–16]. ВОБ связывают с токсическим действием режима кондиционирования на эндотелий центральных венул и синусоид печени. Патогенез этой патологии до конца не исследован, но известно, что

ВОБ сопровождается тромбозом печеночных синусоид и венул и, как следствие, портальной гипертензией, асцитом, изолированной гипербилирубинемией [22].

Известно, что важным моментом патогенеза ВОБ является истощение антикоагуляционной системы гемостаза. В нескольких исследованиях было показано достоверное снижение уровня протеина С, протеина S, антитромбина III (АТIII) у больных с ВОБ [20]. При этом исследование стандартных коагулологических параметров, таких как активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, оказалось малоинформативными, так как их изменение, во-первых, не является специфичным и встречается при инфекционных осложнениях, явлениях печеночной недостаточности, а во-вторых, отмечалось на более поздних стадиях развития ВОБ [10].

Учитывая, что диагноз ВОБ является исключительно клиническим, основанным на критериях, которые по отдельности не являются специфическими для ВОБ, ранняя диагностика этой патологии может быть затруднительной. По нашим данным, диагноз ВОБ устанавливается в первые двое суток только у 50% больных. Также до сих пор отсутствуют четкие лабораторные критерии, позволяющие подтвердить наличие ВОБ и спрогнозировать развитие степени ее тяжести. Исходя из патогена ВОБ, наиболее ранним лабораторным признаком ВОБ должен быть высокий уровень тромбинемии и, следовательно, потребление естественных антикоагулянтов. Учитывая, что АТIII является важным компонентом антикоагуляционного звена и играет большую физиологическую роль в клинической эффективности гепарина, нами предпринята попытка оценить диагностическую значимость изменения данного показателя у больных с различной степенью тяжести ВОБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены взрослые 69 пациентов, 32 женщины и 37 мужчин, которым выполнялась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в Институте детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой

с ноября 2010 по декабрь 2011 гг. Медиана возраста составила 39 лет (16 – 60). Характеристика пациентов по диагнозу, статусу на момент трансплантации, режимам кондиционирования, типу донора, наличию ТГСК в анамнезе приведена в таблице. Хочется отметить высокий процент пациентов, находившихся вне ремиссии на момент трансплантации, и достаточно большое число повторных трансплантаций, что является основными факторами риска развития ВОБ.

Использовались следующие режимы кондиционирования: миелоаблативное (бусульфан 16 мг/кг и циклофосфан 120 мг/кг [20]), режимы кондиционирования со сниженной токсичностью (бусульфан 8 мг/кг и флударабин 180 мг/м² [11], мелфалан 140 мг/м² и флударабин 180 мг/м² [5], или продленный режим кондиционирования с использованием бусульфана 8 мг/кг, флударабина 180 мг/м², цитабина 8 г/м² и даунорубицина 80 мг/м² [9]). Профилактика РТПХ состояла из такролимуса или циклоспорина А и метотрексата или микофенолата мофетила. Трансплантации от неродственных или неполностью совместимых доноров выполнялись с использованием антилимфоцитарного глобулина 60 мг/кг. Всем пациентам проводилась профилактика нефракционированным гепарином, 24-инфузия с начала режима кондиционирования, в дозе 100 Ед/кг/сут. Отмена гепарина проводилась после приживления трансплантата. Снижение дозы или отмена гепарина проводилась при развитии тяжелого геморрагического синдрома.

Диагноз вено-окклюзионной болезни печени устанавливался на основании модифицированных Сиэтлских критериев [18]. Наличие двух из трех критериев (гипербилирубинемия >34 мкмоль/л, необъяснимая прибавка веса >2 %, связанная с задержкой жидкости, появление гепатомегалии или боли в правом подреберье) указывало на наличие ВОБ. Тяжесть ВОБ оценивалась ретроспективно. Легкая форма устанавливалась при отсутствии недостаточности органов и систем и отсутствии необходимости в специфической терапии, средняя – при наличии почечной и/или легочной недостаточности, необходимости проведения специфической терапии, тяжелая – при смерти пациента до 1000-го дня. Днем начала ВОБ считался день повышения общего билирубина >35 мкмоль/л или задержки жидкости более 2 % массы тела.

В рамках протокола клиники по проведению аллоТГСК всем больным с начала режима кондиционирования не менее 2 раз в неделю выполнялась коагулограмма и биохимическое исследование крови. Коагулограмма включала активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО) и фибриноген.

Характеристика группы пациентов

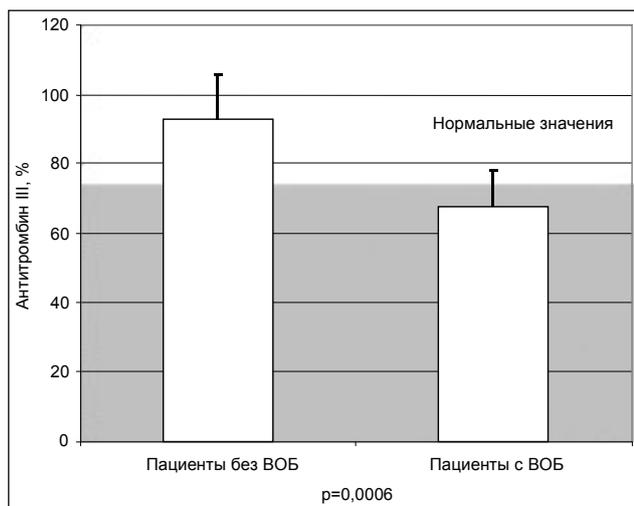
Характеристика	Количество
Диагноз:	
острый миелобластный лейкоз	42 (60,9 %)
острый лимфобластный лейкоз	10 (14,5 %)
хронический миелолейкоз	8 (11,6 %)
миелодиспластический синдром	2 (2,9 %)
множественная миелома	2 (2,9 %)
лимфома Ходжкина	2 (2,9 %)
идиопатический миелофиброз	3 (4,3 %)
Статус на момент трансплантации:	
ремиссия	38 (55,1 %)
нет ремиссии	31 (44,9 %)
Трансплантация костного мозга в анамнезе	6 (8,6 %)
Хронический вирусный гепатит	6 (8,6 %)
Донор:	
родственный	22 (31,9 %)
неродственный	47 (68,1 %)
Режим кондиционирования:	
миелоаблативный	16 (23,2 %)
со сниженной токсичностью	53 (76,8 %)

Биохимический анализ включал следующие показатели повреждения печени и холестаза: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). АТ III исследовался каждые 3 дня с момента начала кондиционирования до дня +30 после аллоТГСК. Для определения уровня АТ III использовался метод инактивации хромогенного субстрата [6].

Выявления различий в параметрах между пациентами с ВОБ и без ВОБ выполнялся с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). Для определения различий показателей в группах использовали параметрические и непараметрические методы статистики – t-критерий и критерий Вилькоксона. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ВОБ развилась у 8 пациентов (11,5 %), причем средней степени тяжести и тяжелая – у 7 пациентов (10 %). Все пациенты, у которых развилась ВОБ, на момент трансплантации находились вне ремиссии. Основной диагноз у 5 пациентов был острый миелобластный лейкоз, у 2 – миелодиспластический синдром, у 1 – хронический миелолейкоз и у 1 – идиопатический миелофиброз. Медиана развития ВОБ – 12 дней после трансплантации (6 – 20 дней). Средняя задержка жидкости от массы тела составила 5,4 ± 2,2 %. Средний уровень билирубина на момент постановки диагноза составил 156,9 ± 136,5 мкмоль/л. Острая почечная недостаточность развилась у 7 пациентов, острая дыхательная недостаточность и отек легких – также у 7. 100-дневная летальность в группе средней тяжести и тяжелой ВОБ составила 100 %, причем основной причиной смерти ВОБ была в 50 % случаев.



Сравнение минимального уровня антитромбина III после трансплантации у пациентов с ВОБ и без нее

Больные с ВОБ не отличались по уровню АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубина, щелочной фосфатазы до начала режима кондиционирования от больных без ВОБ ($p > 0,05$). Достоверные различия показал уровень ЛДГ до начала режима кондиционирования, у больных с ВОБ он был значительно повышен ($1061,3 \pm 614,2$ против $464,9 \pm 126,6$, $p < 0,00001$). Данные различия связаны с отсутствием ремиссии основного заболевания у всех пациентов с ВОБ на момент трансплантации и не являются специфическими.

На момент развития ВОБ не было систематических изменений печеночных биохимических показателей. Средний уровень АЛТ составил 28 ± 27 (повышен у 12 % пациентов), ГГТП – 131 ± 101 (повышен у 50 %), щелочная фосфатазы – 80 ± 28 (повышен у 12 %), ЛДГ – 410 ± 180 (повышен у 25 %). Также не было выявлено достоверных различий в уровне АПТВ, ПТИ, МНО, фибриногена между пациентами с ВОБ и пациентами без ВОБ ($p > 0,05$).

Уровень АТIII до начала кондиционирования не различался у пациентов с и без ВОБ ($92,9 \pm 13,2$ против $96,2 \pm 15,7$, $p = 0,62$). Причем исходно низкий уровень АТIII до ТГСК не был связан с риском развития ВОБ ($p = 0,76$). Уровень АТIII на момент развития ВОБ по сравнению с минимальным уровнем АТIII у пациентов без ВОБ был значимо ниже ($67,7 \pm 10,7$ против $88,9 \pm 14,9$, $p = 0,0006$) (рисунок), причем ниже нормы он был у 7/8 пациентов с ВОБ и у всех пациентов с ВОБ средней степени тяжести и тяжелой. При сравнении исходного уровня АТIII и уровня на момент постановки диагноза ВОБ выявлено его достоверное снижение ($92,9 \pm 13,2$ против $67,7 \pm 10,7$, $p = 0,002$). Снижение АТIII до развития клинических симптомов ВОБ было выявлено только у 2 пациентов. При анализе уровня АТIII

у пациентов без ВОБ отмечено незначительное его снижение после трансплантации ($96,2 \pm 15,7$ против $88,9 \pm 14,9$, $p = 0,02$). При анализе группы пациентов без ВОБ с исходно нормальным уровнем АТIII выявлено некоторое его снижение после трансплантации ($98,5 \pm 14,3$ против $90,8 \pm 13,1$, $p = 0,008$). Однако у пациентов без ВОБ практически никогда не фиксировалось снижение ниже нормального уровня. При анализе группы без ВОБ с исходно сниженным АТIII значимых изменений в уровне АТIII после ТГСК не выявлено ($70,2 \pm 5,7$ против $68,4 \pm 21,4$, $p = 0,87$). Чувствительность и специфичность снижения АТIII ниже нормальных значений среди всей группы пациентов для диагностики ВОБ составила 88 и 85 % соответственно. Чувствительность для группы пациентов со средней тяжести и тяжелой ВОБ составила 100 %. Специфичность для пациентов с гипербилирубинемией после ТКМ составила 98 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования была выполнена попытка выявить надежный лабораторный маркер ВОБ для облегчения постановки диагноза. Как сообщалось ранее [16], исследование уровня печеночных ферментов оказалось неинформативным для диагностики. Тем не менее подтвердилась гипотеза о высокой диагностической значимости исследования АТIII.

Снижение АТIII после режима кондиционирования наблюдалось практически у всех пациентов после аллотГСК. Во-первых, это может быть связано с проводимой профилактикой гепарином. Известно, что длительная гепаринотерапия снижает уровень АТIII [8]. Во-вторых, снижение АТIII может быть отражением тромбогенности высокодозной химиотерапии [3, 4] и истощения антикоагуляционного звена гемостаза. Тем не менее снижение в группе без ВОБ не являлось клинически значимым, и уровень АТIII практически всегда оставался в пределах нормальных значений. Также у части пациентов имело место снижение АТIII до трансплантации, связанное с основным заболеванием, предшествующей химиотерапией, хроническим вирусным гепатитом, инфекционными осложнениями предшествующей терапии, однако не было выявлено прогностического значения исходного снижения АТIII в развитии ВОБ. Несмотря на вышеописанные изменения в группе пациентов без ВОБ, в группе ВОБ выявлены специфическая динамика АТIII, характеризующаяся наличием его исходно нормального уровня, и существенное снижение ниже нормальных значений при развитии ВОБ, либо его снижение в динамике.

При легкой форме ВОБ не было выявлено изменений данного параметра, что, вероятно, отражает состоятельность антикоагуляционной системы ге-

мостаза и объясняет самоограниченность данной формы ВОБ и отсутствие необходимости в дополнительной терапии. Об отсутствии снижения АТШ при легкой форме ВОБ сообщалось и ранее [7]. При средней же степени тяжести и тяжелой ВОБ АТШ показал крайне высокую степень чувствительности и специфичности. Прогрессирующее снижение или отсутствие нормализации уровня этого показателя при тяжелых формах отражает истощение естественных антикоагулянов и объясняет неэффективность гепаринопрофилактики.

Но наиболее важно — снижение антитромбина III у больных с ВОБ свидетельствует о тяжелом или среднетяжелом течении ВОБ. Причем исследование этого показателя позволяет в некоторых случаях прогнозировать развитие тяжелых форм заболевания и дает возможность в ранние сроки начинать специфическую терапию, включая заместительную терапию антитромбином III.

Хотя в нашем исследовании мы оценивали уровень только одного антикоагулянта, но к настоящему моменту проведены исследования, свидетельствующие, что ВОБ может быть связана со снижением не только уровня АТШ, но и других естественных антикоагулянтов. Показано достоверное снижение уровня протеина С [7], тканевого активатора плазминогена и N-терминального пропептида проколлагена III типа. Причем в некоторых исследованиях было показано прогностическое значение снижения данных параметров [12, 17].

Таким образом, на основании проведенного исследования можно рекомендовать определение исходного уровня АТШ у всех пациентов, которым планируется аллотрансплантация, и определение его уровня при развитии гипербилирубинемии или болезненной гепатомегалии в ранние сроки после трансплантации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов, Ю. А. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых лейкозов: исследование *in vitro* / Ю. А. Романов, А. М. Червонцева, В. Г. Савченко // Терапевт. архив. — 2004. — № 7. — С. 34–40.
2. Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2002. — С. 175–202.
3. Carreras, E. Incidence and Outcome of Hepatic Venous Occlusive Disease After Blood or Marrow Transplantation: A Prospective Cohort Study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / E. Carreras [et al] // Blood. — 1998. — № 92 (10). — P. 3599–3604.
4. Carreras, E. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade / E. Carreras [et al] // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2011. — № 17 (11). — P. 1713–1720.
5. Giralt, S. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy / S. Giralt [et al] // Blood. — 1997. — № 89 (12). — P. 4531–4536.

6. Goodnight, S. H. Jr. Measurement of antithrombin III in normal and pathologic states using chromogenic substrate S-2238. Comparison with immunoelectrophoretic and factor Xa inhibition assays / S. H. Jr. Goodnight, J. L. Schaeffer, K. Sheth // Am. J. Clin. Pathol. — 1980. — № 73 (5). — P. 639–647.

7. Lee, J. H. Relevance of proteins C and S, antithrombin III, von Willebrand factor, and factor VIII for the development of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation: a prospective study / J. H. Lee // Bone Marrow Transplant. — 1998. — № 22 (9). — P. 883–888.

8. Marciniak, E. Heparin-induced decrease in circulating antithrombin-III / E. Marciniak, J. P. Gockerman // Lancet. — 1977. — № 2 (8038). — P. 581–584.

9. Moiseev, I. Sequential high-dose chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia in progression / I. Moiseev [et al] // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). — 2011. — № 3(12). — Abst. 71.

10. Nurnberger, W. Humoral coagulation and early complications after allogeneic bone marrow transplantation / W. Nurnberger [et al] // Klin Padiatr. — 1997. — № 209 (4). — P. 209–215.

11. Or, R. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase / R. Or [et al] // Blood. — 2003. — № 101 (2). — P. 441–445.

12. Park, Y. D. Changes in hemostatic parameters in hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation / Y. D. Park // Bone Marrow Transplant. — 1997. — № 19 (9). — P. 915–920.

13. Richardson, P. G. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population / P. G. Richardson // Blood. — 1998. — № 92 (3). — P. 737–744.

14. Richardson, P. G. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome / P. G. Richardson [et al] // Blood. — 2002. — № 100 (13). — P. 4337–4343.

15. Richardson, P. G. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial / P. G. Richardson // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2010. — № 16 (7). — P. 1005–1017.

16. Sakai, M. Severe hepatocellular injury after hematopoietic cell transplant: incidence, etiology and outcome / M. Sakai [et al] // Bone Marrow Transplant. — 2009. — № 44 (7). — P. 441–447.

17. Salat, C. Laboratory markers of veno-occlusive disease in the course of bone marrow and subsequent liver transplantation / C. Salat [et al] // Bone Marrow Transplant. — 1997. — № 19 (5). — P. 487–490.

18. Senzolo, M. Venous occlusive disease: update on clinical management / M. Senzolo [et al] // World J. Gastroenterol. — 2007. — № 13 (29). — P. 3918–3924.

19. Tanikawa, S. Predictive markers for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a prospective single center study / S. Tanikawa [et al] // Bone Marrow Transplant. — 2000. — № 26 (8). — P. 881–886.

20. Tutschka, P. J. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen / P. J. Tutschka, E. A. Copelan, J. P. Klein // Blood. — 1987. — № 70 (5). — P. 1382–1388.

21. Wadleigh, M. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment / M. Wadleigh // Curr. Opin. Hematol. — 2003. — № 10 (6). — P. 451–462.

РЕЗЮМЕ

И. С. Моисеев, Б. В. Афанасьев

Диагностическое значение исследования антитромбина III при вено-окклюзионной болезни печени после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Вено-окклюзионная болезнь печени (ВОБ) — одно из наиболее серьезных осложнений, определяющих прогноз и раннюю летальность после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Проведено проспективное исследование уровня антитромбина III у 69 пациентов, получивших аллоТГСК. В 32 % случаев была выполнена аллоТГСК от родственного HLA-совместимого донора, в 68 % случаев — от неродственного HLA-совместимого донора. 77 % пациентов получили режим кондиционирования со сниженной токсичностью. Уровень АТIII оценивался 2 раза в неделю с начала режима кондиционирования и до +30 дня после трансплантации. ВОБ развилась у 8 пациентов. У 7 пациентов имела место ВОБ средней степени тяжести и тяжелая ВОБ. Исходный уровень АТIII не различался в группах больных с и без ВОБ ($92,9 \pm 13,2$ против $96,2 \pm 15,7$, $p = 0,62$), но на момент развития ВОБ был значимо ниже в группе больных с ВОБ по сравнению с больными без ВОБ ($67,7 \pm 10,7$ против $88,9 \pm 14,9$, $p = 0,0006$). Снижения АТIII у 1 пациента с легкой формой ВОБ не выявлено, но для пациентов со средней степени тяжести и тяжелой ВОБ чувствительность и специфичность метода оказались 100 и 98 % соответственно.

Ключевые слова: антитромбин III, аллоТГСК, вено-окклюзионная болезнь печени (ВОБ).

SUMMARY

I. S. Moiseev, B. V. Afanasyev

Diagnostic value of antithrombin III evaluation in hepatic veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Hepatic veno-occlusive disease (VOD) is one of the most serious complications after allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) that adversely affects prognosis and leads to early post-transplant mortality. A prospective evaluation of ATIII levels was conducted in 69 patients undergoing alloSCT. 32 % of the patients received transplants from related and 68 % from unrelated HLA-matched donors. 77 % of the patients received reduced-intensity conditioning. The ATIII level was measured two times a week from the start of the conditioning regimen until day +30 after transplantation. VOD developed in 8 patients. 7 patients had moderate or severe VOD. The basic level of ATIII was not significantly different in the patients with and without VOD (92.9 ± 13.2 vs 96.2 ± 15.7 , $p = 0.62$), but at the time of VOD development was significantly lower in the patients with VOD (67.7 ± 10.7 vs 88.9 ± 14.9 , $p = 0.0006$). No decrease in ATIII levels was found in the patient with mild VOD, but in the patients with moderate and severe VOD sensitivity and specificity of this assay were 100 % and 98 % respectively.

Key words: antithrombin III, alloSCT, hepatic veno-occlusive disease.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.37-002:615.357.814]-092.4

**Д. Ю. Семёнов, В. Б. Васильев,
Е. Е. Зуева, А. Г. Тоноян, Л. Г. Шапкина,
М. В. Горчакова, А. В. Соколов**

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ МЕЛАТОНИНА В ЛИМФОЦИТАХ И КЛЕТКАХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острый панкреатит является одной из наиболее важных и далеко не решенных проблем неотложной хирургии. Продолжается неуклонный рост заболеваемости данной патологией, которая по различным регионам России колеблется от 38 до 95 человек на 100 тыс. населения [2]. Общая летальность при остром панкреатите составляет

4,0 — 5,3 %, в то время как показатели летальности от деструктивных его форм, по данным некоторых авторов, колеблются от 20 до 30 % [8]. Преобладание в возрастной структуре лиц молодого и среднего возраста придает проблеме медико-социальную значимость. Для решения проблемы прогнозирования развития деструкции пытаются использовать разнообразные биохимические и иммунологические критерии: уровень С-реактивного белка, интерлейкина-10, прокальцитонина и др. [3, 4]. Однако перечисленные маркеры позволяют диагностировать уже наступившие изменения в поджелудочной железе и не дают возможности прогнозировать развитие деструкции на момент поступления в хирургический стационар [1]. Пути решения проблемы прогнозирования тяжести острого панкреатита, вероятно, тесно связаны с более глубоким изучением патогенеза данного заболевания.

Как известно, мелатонин, являющийся изначально гормоном эпифиза, в большом количестве продуцируется клетками APUD-системы желудочно-кишечного тракта, обладая самыми разнообразными эффектами в организме млекопитающих. Свое воздействие данный гормон реализует через мембранные рецепторы. У млекопитающих описаны 2 типа рецепторов к мелатонину — MT1 и MT2 [5].

В экспериментальных исследованиях на животных было доказано, что мелатонин в условиях мо-

делированного панкреатита уменьшает тяжесть течения заболевания, реализуя свои эффекты на разные звенья патогенеза посредством МТ2-рецепторов. При фармакологическом блокировании МТ2-рецепторов происходит значительное повышение тяжести острого панкреатита за счет снижения регионарного кровотока, увеличения концентрации продуктов перекисного окисления липидов непосредственно в ткани поджелудочной железы [7]. Выполнено ретроспективное исследование экспрессии рецепторов мелатонина у пациентов с панкреатитом различной степени тяжести в «холодном» периоде. В ходе выполнения данного исследования изучалась корреляция тяжести перенесенного острого панкреатита с значениями МТ1, МТ2, а также соотношением двух типов рецепторов в виде показателя МТ2/МТ1. Было установлено, что наиболее информативная и достоверная зависимость наблюдалась между тяжестью перенесенного заболевания и показателем МТ2/МТ1 в лимфоцитах крови [1]. В связи с этим в наших дальнейших исследованиях мы ориентировались на изучение этого показателя. Возможность получения информации об экспрессии МТ-рецепторов как об одной из возможно наиболее важных эндогенных противовоспалительных систем может стать основой прогноза деструкции ткани поджелудочной железы.

Целью исследования является оценка экспрессии рецепторов мелатонина в лимфоцитах и клетках поджелудочной железы в условиях экспериментального острого панкреатита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовались лабораторные животные — самцы половозрелых белых лабораторных крыс линии Вистар. Животных разделили на 2 группы. У 20 крыс основной группы производилось моделирование острого панкреатита (ОП) путем внутрибрюшинного введения 50 мг/кг гидрохлорида L-аргинина с последующим забором крови и ткани поджелудочной железы через 24 часа от начала эксперимента [6]. В качестве контрольной группы исследованы кровь и клетки поджелудочной железы 10 лабораторных животных, которым вводили физиологический раствор. У всех крыс выполнялось изъятие не менее 1,0 мл крови в одно и то же время. Для исключения возможного влияния факторов внешней среды на количество МТ-рецепторов условия содержания и режим питания крыс в течение всего срока жизни были абсолютно идентичны. Все животные выводились из эксперимента методом дислокации шейных позвонков с последующей декапитацией для эксфузии крови. Полученный материал хранился и транспортировался в вакутейнерах с ЭДТА при температуре не более 4 °С.

Ткань поджелудочной железы крыс с острым панкреатитом фиксировалась в формалине и отправля-

Средние значения показателя МТ2/МТ1 в клетках лабораторных крыс

Клетки	ОП, легкое течение	ОП, тяжелое течение	Контрольная группа
Лимфоциты	1,16±0,10	0,86±0,09	1,06±0,04
Панкреатоциты	1,16±0,06	0,80±0,08	1,05±0,03

лась на гистологическое исследование для морфологической оценки тяжести острого панкреатита.

Определение МТ-рецепторов в лимфоцитах и клетках поджелудочной железы проводилось с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции. Количественный анализ экспрессии интересующих нас маркеров проводился в проточном цитофлуориметре («Beckman Coulter FC 500»).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании ткань поджелудочной железы 12 крыс соответствовала отечной форме острого панкреатита (отек междольковых пространств, смешанноклеточная перидуктальная и периваскулярная воспалительная инфильтрация), у 8 крыс — острому деструктивному панкреатиту (резко выраженная крупноочаговая смешанноклеточная воспалительная инфильтрация окружающей железу жировой клетчатки с очажками микроабсцедирования).

Вариабельность тяжести заболевания при абсолютно идентичной методике моделирования острого панкреатита возможно объясняется генетической неоднородностью представленной группы. В предыдущих исследованиях было установлено, что у близкородственных особей крыс содержание МТ-рецепторов в мононуклеарных клетках крови максимально схожее [1].

Результаты средних значений показателя МТ2/МТ1 в лимфоцитах и панкреатоцитах у животных приведены в таблице.

В результате исследования было выявлено, что у всех животных отмечается схожее соотношение МТ-рецепторов в лимфоцитах и панкреатоцитах. При наличии гистологически верифицированного острого деструктивного панкреатита наблюдается снижение показателя МТ2/МТ1 в лимфоцитах крови и панкреатоцитах по сравнению с контрольной группой и группой животных с отечной формой острого панкреатита ($p < 0,05$).

Полученные результаты подтверждают прогностическую значимость экспрессии МТ-рецепторов в лимфоцитах крови при развитии деструктивных форм острого панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тоноян, А. Г. Прогнозирование острого панкреатита на основании определения экспрессии рецепторов мелатонина в мононуклеарных клетках крови: автореферат / А. Г. Тоноян. — СПб., 2009. — С. 11 — 13.

2. Шалимов, С. А. Острый панкреатит и его осложнения / С. А. Шалимов, А. П. Радзиховский. — Киев: Наукова думка, 1990. — 272 с.

3. Ammori, B. J. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission / B. J. Ammori [et al] // Br. J. Surg. — 2003. — Vol. 90. — P. 197–204.

4. Barauskas, G. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis / G. Barauskas [et al] // Medicina (Kaunas). — 2004. — Vol. 40. — P. 135–140.

5. Dubocovich, M. L. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? / M. L. Dubocovich // Trends. Pharmacol. Sci. — 1995. — № 16. — P. 50–56.

6. Hegyi, P. L-arginine-induced experimental pancreatitis / P. Hegyi // World J. Gastroenterol. — 2004. — P. 2003–2009.

7. Jaworek, J. Role of endogenous melatonin and its MT2 receptor in the modulation of caerulein-induced pancreatitis in the rat / J. Jaworek [et al] // J. Physiol. Pharmacol. — 2002. — Vol. 53. — P. 791–804.

8. Mayerle, J. Current management of acute pancreatitis / J. Mayerle, V. Hlouschek, M. M. Lerch // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 2. — № 10. — P. 473–483.

РЕЗЮМЕ

Д. Ю. Семёнов, В. Б. Васильев, Е. Е. Зуева, А. Г. Тоноян, Л. Г. Шапкина, М. В. Горчакова, А. В. Соколов

Исследование экспрессии рецепторов мелатонина в лимфоцитах и клетках поджелудочной железы в условиях экспериментального острого панкреатита

Исследована экспрессия рецепторов мелатонина в лимфоцитах и панкреатоцитах в условиях экспериментального острого панкреатита легкого и тяжелого течения. Выявлено, что наиболее низкие соотношения рецепторов мелатонина характерны для острого панкреатита тяжелого течения. Полученные результаты позволяют предположить корреляцию индекса MT2/MT1 с течением острого панкреатита, что в дальнейшем поможет разработать количественную шкалу прогноза деструкции ткани поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, мелатонин, экспериментальный панкреатит, лимфоциты.

SUMMARY

D. U. Semenov, V. B. Vasilyev, E. E. Zueva, A. G. Tonoyan, L. G. Shapkina, M. V. Gorchakova, A. V. Sokolov

Expression of melatonin receptors on lymphocytes and pancreas cells during experimental (model) acute pancreatitis

The authors have studied expression of melatonin receptors in the lymphocytes and pancreas cells during experimental acute pancreatitis of mild and severe forms. The lowest ratio between melatonin receptors (MTR2/MTR1) has been found to be typical of severe pancreatitis. These results imply a correlation of the MTR2/MTR1 ratio with the course of acute pancreatitis — the fact that may be of help in development of a quantitative prediction scale of the pancreatic tissue destruction.

Key words: pancreas, melatonin, experimental pancreatitis, lymphocytes.

© А. В. Стабрёдов, Э. С. Кафаров, 2012 г.
УДК 616.61-053.9-073.756.8

А. В. Стабрёдов, Э. С. Кафаров

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ ИНВОЛЮЦИИ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОГО, УЛЬТРАЗВУКОВОГО И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Астраханская государственная медицинская академия

Функция почек зависит от нормального оттока мочи из органа. В связи с этим вопросы морфологии чашечно-лоханочной системы весьма актуальны [4, 5]. Инволютивные изменения почечных чашечек и лоханки освещены лишь в единичных источниках. Изучение данного вопроса имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

Цель работы — изучить морфологические изменения почечных чашечек и лоханки при старении.

Провести сравнительный анализ инволютивных изменений параметров почек и чашечно-лоханочного комплекса при старении.

Проводилось измерение почек и их чашечно-лоханочной системы у 103 людей от 30 до 89 лет. Изготовлено 100 коррозионных слепков чашечно-лоханочной системы почек. Слепки погружали в градуированные цилиндры с водой и по объему вытесненной воды определяли объем чашечно-лоханочной системы почки. Гистологические срезы почечных чашечек и лоханки 32 почек человека в возрастном диапазоне от 30 до 83 лет окрашивались гематоксилином-эозином, по ван Гизон и Маллори. Проводилось измерение слоев стенки почечной лоханки с помощью окуляр-микрометра и морфометрической линейки МОВ-15М. Изучены данные ультразвукового исследования почек 66 людей (132 почки) в возрасте от 20 до 80 лет. Использовался сканер «Siemens EC 9-4 Ultrasound Transducer Sonoline G 60 S» (Германия) конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц в реальном режиме на базе диагностического отделения Красноярской центральной районной больницы (УЗИ проводилось по показаниям, не связанным с патологией почек). Изучены компьютерные томограммы 125 человек (250 почек) в возрастном диапазоне от 22 до 85 лет, выполненные на базе медицинского центра

«Черноземье регион» в г. Астрахань. Компьютерно-томографическое (КТ) исследование проводилось по показаниям, не связанным с заболеваниями мочевого выделительной системы. Компьютерную томографию проводили на аппарате «Siemens Magnetom Impact 1,0 Tesla» (Германия). Обработку томограмм проводили при помощи пакета программ «a Film Workstation and Merge eMed» торговой марки *Merge Healthcare* [2]. Использовалась возрастная периодизация онтогенеза по Л. К. Семёновой (Москва; Одесса 1975) [3]. Весь полученный цифровой материал был обработан с помощью пакета стандартных программ «Microsoft Excell». Все представленные различия количественных показателей сравнительного анализа считали значимыми при $P < 0,05$ по критериям Манна – Уитни и Стьюдента.

Данные, полученные при измерении почек по данным УЗИ у людей различного возраста, приведены в табл. 1, размеры чашечно-лоханочной системы почек по данным ультразвукового исследования – в табл. 2.

Данные, полученные при измерении почек по данным компьютерной томографии у людей различного возраста, приведены в табл. 3, размеры чашечно-лоханочной системы почек по данным компьютерной томографии – в табл. 4.

В первом взрослом возрасте объем чашечно-лоханочной системы почек в среднем равен $12,0 \pm 0,5 \text{ см}^3$, во втором взрослом возрасте он увеличивается до $13,0 \pm 0,5 \text{ см}^3$. В зрелом возрасте объем чашечно-лоханочной системы почек начинает незначительно снижаться до $12,5 \pm 0,5 \text{ см}^3$, в инволютивном возрасте

Таблица 1

Параметры почек по данным ультразвукового исследования

Возраст, лет	Длина почки, мм				Ширина почки, мм			
	левая		правая		левая		правая	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1-й взрослый (22–30)	109,0±5,25	112,33±3,66	103,33±3,66	110,66±3,75	53,0±2,5	49,66±3,66	52,0±2,75	52,33±3,33
2-й взрослый (31–40)	110,5±4,25	110,66±4,66	104,5±3,5	107,66±4,66	54,0±2,75	50,33±2,33	53,0±1,76	50,66±3,66
Зрелый (41–60)	115,66±3,66	108,8±4,25	107,66±3,5	107,0±3,5	54,0±2,5	52,6±3,66	52,0±2,75	51,0±3,5
Инволютивный (61–75)	102,0±2,5	104,0±5,0	95,0±2,75	98,5±3,5	50,0±2,5	49,53±3,66	55,0±2,75	52,0±3,5
Старческий (от 75)	100,0±4,5	102,5±4,5	90,0±4,25	94,0±3,75	50,0±2,5	49,5±2,75	43,0±2,5	49,5±1,5

Таблица 2

Параметры чашечно-лоханочной системы почек по данным ультразвукового исследования

Возраст, лет	Длина чашечно-лоханочной системы почки, мм				Ширина чашечно-лоханочной системы почки, мм			
	левая		правая		левая		правая	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1-й взрослый (22–30)	74,66±2,75	77,0±3,75	71,0±3,25	79,0±3,75	21,66±2,36	22,33±2,36	23,33±1,33	23,66±1,33
2-й взрослый (31–40)	78,5±4,25	77,66±3,66	70,5±3,75	76,33±4,66	24,0±1,25	22,33±1,33	25,5±2,5	20,0±1,25
Зрелый (41–60)	76,0±2,5	83,25±3,75	75,6±3,66	75,0±4,75	27,0±2,25	23,25±2,75	22,66±1,66	24,5±0,5
Инволютивный (61–75)	73,0±3,5	72,0±4,5	68,0±3,5	65,5±2,75	23,0±1,75	25,0±1,5	17,0±1,33	25,0±2,25
Старческий (от 75)	69,0±3,5	68,5±3,75	60,0±4,25	61,5±2,75	28,0±1,25	27,5±2,75	26,0±2,25	24,5±2,5

Таблица 3

Параметры почек по данным компьютерно-томографического исследования

Возраст, лет	Длина почки, мм				Ширина почки, мм			
	левая		правая		левая		правая	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1-й взрослый (22–30)	123,9±0,3	118,8±0,5	115,5±0,5	114,0±0,5	49,0±0,5	51,0±0,5	49,0±0,5	45,5±0,35
2-й взрослый (31–40)	115,3±0,5	117,8±0,66	112,3±0,75	112,0±0,75	59,0±0,5	52,6±0,5	53,5±0,5	50,0±0,5
Зрелый (41–60)	115,2±0,66	111,3±0,76	113,3±0,75	108,0±0,5	51,25±0,5	49,23±0,5	47,8±0,66	49,27±0,5
Инволютивный (61–75)	107,3±0,66	108,25±0,75	105,8±0,5	98,12±0,5	48,16±0,66	47,3±0,66	49,5±0,75	45,0±0,5
Старческий (от 75 лет)	98,5±0,5	91,5±0,5	90,5±0,75	92,5±0,5	46,5±0,5	51,15±0,75	53,5±0,5	46,5±1,5

Таблица 4

Параметры чашечно-лоханочной системы почек по данным компьютерно-томографического исследования

Возраст, лет	Длина чашечно-лоханочной системы почки, мм				Ширина чашечно-лоханочной системы почки, мм			
	левая		правая		левая		правая	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1-й взрослый (22–30)	44,0±0,3	47,5±0,5	42,5±0,5	48,5±0,75	27,0±0,66	23,5±0,6	20,0±0,73	24,5±0,5
2-й взрослый (31–40)	44,0±0,3	56,2±0,5	44,5±0,5	44,6±0,66	25,75±0,75	26,4±0,5	25,5±0,75	23,3±0,66
Зрелый (41–60)	44,8±0,3	41,7±0,75	42,6±0,5	43,42±0,66	26,2±0,5	22,85±0,5	21,25±0,75	22,0±0,5
Инволютивный (61–75)	47,5±0,5	43,37±0,63	47,16±0,76	42,62±0,66	26,16±0,33	25,75±0,5	22,5±0,66	19,68±0,5
Старческий (от 75 лет)	47,5±1,2	48,5±0,5	43,6±0,66	41,5±1,25	32,5±1,25	28,75±1,2	29,3±1,75	24,0±1,5



Рис. 1. Компьютерная томограмма (женщина 70 лет).
Расширение чашечно-лоханочной системы слева

сте объем чашечно-лоханочной системы в данной возрастной группе равен $11,0 \pm 0,5 \text{ см}^3$, в старческом возрасте объем ЧЛС в среднем незначительно снижается до $10,0 \pm 0,5 \text{ см}^3$.

По данным нашего исследования, слизистая оболочка почечной лоханки уменьшается в толщине с $0,21 \pm 0,015 \text{ мм}$ (во втором зрелом возрасте) до $0,138 \pm 0,015 \text{ мм}$ (в старческом возрасте). Толщина мышечной оболочки почечной лоханки изменяется мало — с $0,5 \pm 0,015 \text{ мм}$ (во втором зрелом возрасте) до $0,5 \pm 0,015 \text{ мм}$ (в старческом возрасте), однако мышечные волокна расположены менее упорядоченно и менее плотно. В мышечной оболочке обнаружены сосуды. Диаметр вен увеличивается с $0,07 \pm 0,015 \text{ мм}$ (во втором зрелом возрасте) до $0,24 \pm 0,015 \text{ мм}$ (в старческом возрасте). Расширенные сосуды могут быть источником кровотечения.

В инволютивном (рис. 1) и старческом возрасте на фоне уменьшения размеров почек объем чашечно-лоханочной системы относительно увеличивается. Ренокортикальный индекс (РКИ = $(1 - (\text{Дли-$



Рис. 2. Коррозионный препарат чашечно-лоханочной системы почки (женщина 70 лет). Чашечно-лоханочная система почки расширена

на ЧЛС почки \times ширина ЧЛС почки) / (длина почки \times ширина почки)) 100%) [1] снижается с 80–85 до 67–75 %, что говорит о увеличении ЧЛС. Несмотря на то, что усредненные показатели объема ЧЛС в этом периоде незначительно снижаются, в отдельных случаях он достигает $25 - 30 \text{ см}^3$ (рис. 2). Это связано как с изменениями строения самой стенки чашечек и лоханки, так и с расширением малых и больших чашечек и лоханки в связи с затруднением оттока мочи у людей данного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурых, М. П. Анатомия чашечно-лоханочного комплекса почки человека в постнатальном онтогенезе / М. П. Бурых. — Харьков: Знание, 2000. — 85 с.
2. Меллер, Т. Б. Норма при КТ- и МРТ-исследованиях / Т. Б. Меллер, Э. Райф; пер. с нем. — М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. Семёнова, Л. К. Объективные морфологические критерии возрастной периодизации / Л. К. Семенова // Основные закономерности роста и развития детей и критерии периодизации. — Одесса, 1975. — С. 162–163.
4. Hanley, H. G. The pelvi-uretheric function: cinepyelographic study / H. G. Hanley // Br. J. Urology. — 1959. — Vol. 31. — № 1. — P. 377–384.
5. Kaye, K. W. Detailed calyceal anatomy for endourology / K. W. Kaye, D. B. Reinke // J. Urology. — 1984. — Vol. 132. — № 6. — P. 1085–1088.

РЕЗЮМЕ

А. В. Стабрёдов, Э. С. Кафаров

Изменение параметров чашечно-лоханочной системы почек человека в процессе инволюции по данным компьютерно-томографического, ультразвукового и морфологического исследования

Цель работы — изучить изменения почечных чашечек и лоханки при старении. Проводилось измерение почек 103 людей в возрасте от 30 до 89 лет. Изготовлено 100 коррозионных препаратов чашечно-лоханочной системы почек с измерением их объема. Гистологические срезы почечных чашечек и лоханки окрашивались гематоксилином-эозином, по ван Гизон и Маллори. Изучены данные УЗИ почек 66 людей в возрастном диапазоне с 20 до 80 лет и компьютерные томограммы 125 человек в возрасте от 22 до 85 лет. Выявлено, что стенка почечных чашечек и лоханки истончается, меняется структура ее мышечного слоя. В инволютивном и старческом возрасте на фоне уменьшения размеров почки, объем чашечно-лоханочной системы относительно увеличивается. Данные изменения со стороны мочевыделительной системы почек могут приводить к затруднениям оттока мочи у людей данного возраста.

Ключевые слова: почки, почечная чашечка, почечная лоханка.

SUMMARY

A. V. Stabredov, E. S. Kafarov

Changes in the parameters of pelvicalyceal system of person's kidneys in the process of evolution according to the data of computer-tomographic, ultrasound and morphologic examination

The aim of the work was to study the changes in the calices and in the pelvis in the period of insenescence. The size of the

kidneys was measured in 103 dead bodies at the age of 30 to 89 ys. Corrosion preparations (n = 100) of the pelvico-calyceal system of the kidneys were made and their volume was measured. Histologic sections of the calices and the pelvis of the kidneys were stained with hematoxylin-eosin according to Van-Gizon and Mallory. The ultra-sound (US) examination data (66 people at the age of 20 to 80 years) as well as the computer tomogram data (125 people at the age of 22 to 85 years) were

studied as well. The paries of the calices and of the pelvis was found to become thinner and the structure of its muscular layer was changing. In the period of involutinal and geriatric age and against the background of the kidney reduction the volume of the pelvi-calyceal system is relatively increasing. These changes in the urinary system of the kidney can lead to obstructive nephropathy.

Key words: kidneys, calix, pelvis

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.718.4-001.5-053.9-06:616.151.5]-084

**А. К. Дулаев, А. Н. Цед, И. Г. Джусоев,
И. К. Николаев**

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА (КСАРЕЛТО®) В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМАМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе

Проблема послеоперационных венозных тромбозных осложнений является одной из важнейших в современной травматологии и ортопедии. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и связанная с ним тромбозная легочной артерии (ТЭЛА) являются одними из основных причин смертности у ортопедических больных и достигают, по разным данным, 24 % в раннем послеоперационном периоде [6]. Кроме того, ТГВ нижних конечностей может приводить к формированию посттромбофлебитической болезни, проявляющейся хронической венозной недостаточностью вплоть до развития трофических язв в 15 % случаев [5], что существенно снижает качество жизни пациентов [1].

Частота развития ТГВ в общей популяции составляет ежегодно около 160 на 100 тыс. населения [8]. При этом частота развития фатальной ТЭЛА достигает 10 – 12 % [7]. Наиболее часто тромбозные осложнения развиваются после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. Меньшее внимание на сегодняшний день уделяется профилактике тромбозных осложнений

после переломов длинных трубчатых костей, в частности, бедренной и большеберцовой. А ведь риск развития ТГВ после закрытого перелома бедренной кости любой локализации, в особенности у пациентов пожилого возраста, достигает 58,3 % [2].

В качестве профилактики тромбозных осложнений у пациентов травматологического/ортопедического профиля необходим комплексный подход, включающий как фармакологическую, так и механическую профилактику, и раннюю активизацию. Если говорить о фармакологической профилактике, то на сегодняшний день существует множество препаратов, применяемых как парентерально, так и перорально. В России 9 июня 2003 г. был утвержден «Протокол ведения больных. Профилактика тромбозных осложнений легочных артерий при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» [3], приказ № 233 МЗ РФ, в котором регламентированы протоколы профилактики тромбозных осложнений. В 2006 г. были опубликованы методические рекомендации «Профилактика тромбозных осложнений в травматологии и ортопедии» под редакцией академика РАМН Ю. Л. Шевченко [4]. Однако до сих пор недостаточно изучен вопрос применения пероральных прямых антикоагулянтов, к которым относятся препараты дабигатран и ривароксабан, у пациентов не только после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, но и после иных травматологических вмешательствах на бедренной и большеберцовой костях.

Целью исследования являлось изучение возможности применения ривароксабана у пациентов пожилого возраста с переломами бедренной кости в раннем послеоперационном периоде для профилактики тромбозных осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании, которое проводилось в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, приняли участие 56 больных в возрасте от 60 до 94 лет с переломами бедренной кости различной локализации. Количество женщин составило 39 (69,7 %), мужчин – 17 (30,3 %). Соотношение мужчин и женщин – 1 к 3. Из 56 пациентов у 31 (55,3 %)

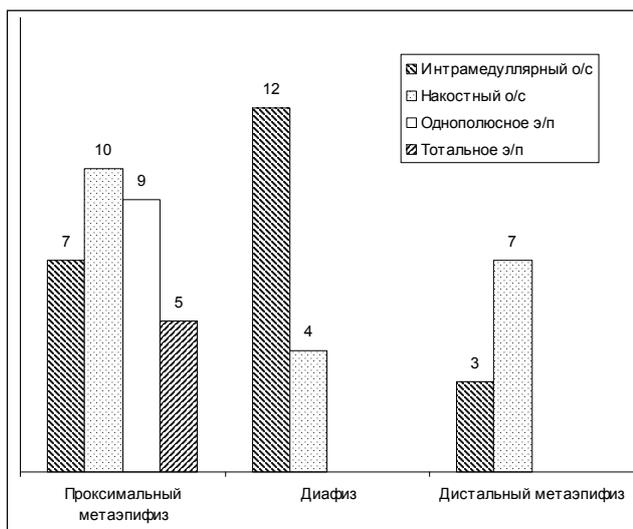


Рис. 1. Распределение количества пациентов, оперированных различными методами, в зависимости от локализации перелома бедренной кости

встречались переломы проксимального отдела бедренной кости, у 16 (28,6%) больных – диафизарные переломы бедра и у 10 (16,1%) пациентов – переломы дистального метаэпифиза бедренной кости. Всем больным применялись методы накостного и интрамедуллярного остеосинтеза, кроме того, пациентам с переломами проксимального отдела бедра применялось однополюсное и тотальное эндопротезирование. Распределение количества пациентов, оперированных различными методами в зависимости от локализации перелома бедренной кости, показано на рис. 1.

Все больные были распределены на две группы: основную – 24 (42,8%) человек и контрольную – 32 (57,2%) человека. Пациентам основной группы в качестве медикаментозной профилактики тромбозов применялся ривароксабан (ксарелто®) в дозировке 10 мг (1 таблетка) в сутки, начиная с первого дня после оперативного вмешательства.

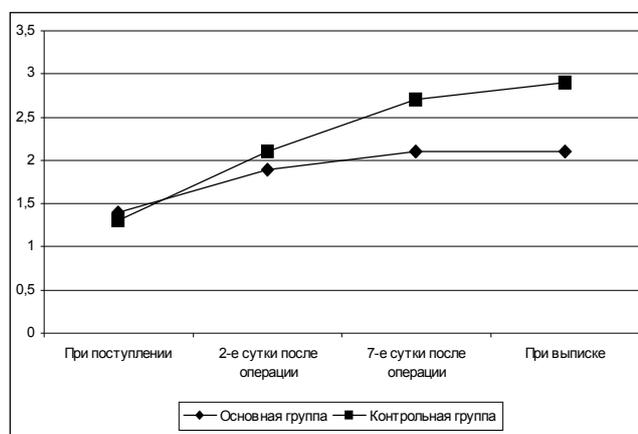


Рис. 2. Изменение показателей уровня МНО у пациентов основной и контрольной группы

Пациенты контрольной группы получали эноксапарин (клексан®) подкожно по 0,3 или 0,4 мг в зависимости от массы тела. В обеих группах исследования антикоагулянтная терапия проводилась с первого дня после операции до выписки из стационара, в среднем $10,6 \pm 1,5$ дня. Оценка эффективности применения препаратов осуществлялась на основании контрольных лабораторных показателей коагулограммы, а именно – уровня МНО, протромбина, АЧТВ на 2-й и 7-й день после операции, а также перед выпиской. На 7-е сутки после хирургического вмешательства всем пациентам выполнялось УЗИ вен нижних конечностей. Кроме того, учитывались клинически значимые тромбозы глубоких вен голени и бедра, микротромбозы, ТЭЛА. Также в обеих группах исследования проводился сравнительный анализ кровотечений, которые возникали на фоне приема антикоагулянтов: желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический цистит, гематомы послеоперационных ран.

Критериями включения являлись возраст старше 60 лет, масса тела более 50 кг, закрытые изолированные переломы бедренной кости различной локализации. Критериями исключения были хронические заболевания печени и почек в стадии обострения, хронические заболевания других органов и систем в стадии декомпенсации, наличие язвенной болезни и сосудистых заболеваний головного мозга в анамнезе.

Необходимо отметить, что все пациенты, получавшие в качестве профилактики тромбозов ривароксабан, были информированы об отсутствии клинических результатов применения данного препарата при травматических повреждениях нижних конечностей и последующих оперативных вмешательствах. Согласно Хельсинкской декларации, принятой Всемирной медицинской ассоциацией в 2000 г., все больные, участвовавшие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие на проведение данного исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке коагулограммы наиболее существенным является показатель уровня МНО, который для пациентов пожилого возраста, планируем на оперативное вмешательство по поводу перелома бедренной кости, должен составлять 2,0. На рис. 2 показаны средние результаты уровня МНО при поступлении, на 2-й, 7-й дни после оперативного вмешательства и перед выпиской из стационара у пациентов обеих групп исследования.

Необходимо отметить, что у пациентов основной группы удавалось добиться показателя МНО в пре-

делах 2,0 в ранние сроки после операции и поддерживать данный уровень на протяжении всего стационарного лечения без коррекции дозы препарата. Среди пациентов контрольной группы, получавших подкожно эноксапарин, показатель МНО увеличивался в зависимости от длительности применения препарата, что требовало постоянного лабораторного контроля за показателями коагулограммы.

По данным УЗИ нижних конечностей, в послеоперационном периоде тромбоз выявлен суммарно у 7 (12,5 %) пациентов в обеих группах исследования, причем среди данных пациентов клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей проявлялись только у 2 (3,5 %) больных. В табл. 1 отображены результаты тромбоэмболических осложнений при переломах бедренной кости различной локализации. Наибольшее количество тромбозов глубоких вен голени и бедра (7,1 %) наблюдалось среди пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости в обеих группах исследования ($p < 0,05$).

Статистически достоверных различий в развитии тромбозов между больными, принимавшими эноксапарин и ривароксабан, получено не было. Частота развития ТЭЛА в обеих группах исследования не превышала 1,8 %.

Клинически значимые кровотечения и связанные с ними осложнения проявлялись с частотой 12,5 % в основной группе и 37,5 % в группе контроля. Наиболее распространенными среди них были гематомы послеоперационных ран, желудочно-кишечные кровотечения и геморрагический цистит. В табл. 2 приведены результаты осложнений пациентов с кровотечениями по группам исследования. С достоверностью $p < 0,05$ количество больных с кровотечениями было меньше в основной группе.

ВЫВОДЫ

1. Применение ривароксабана (ксарелто) в качестве препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста с переломами бедренной кости различной локализации не вызывает достоверных, клинически значимых отличий по сравнению с эноксапарином (клексан). Однако при оценке лабораторных показателей колебания уровня МНО были значительно менее выражены среди пациентов, принимавших ривароксабан, что позволяет принимать препарат ксарелто в терапевтических дозах без дополнительного контроля анализов крови. Кроме того, количество кровотечений и связанных с ними осложнений с достоверностью $p < 0,05$ было ниже

Таблица 1

Распределение количества пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в зависимости от локализации перелома бедренной кости

Осложнения	Локализация	Проксимальный отдел бедра		Диафиз бедра		Н/З бедра	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТГВ голени	основная группа	1	1,8 %	1	1,8 %	–	–
	группа контроля	2	3,5 %	1	1,8 %	1	1,8 %
ТГВ бедра	основная группа	–	–	–	–	–	–
	группа контроля	1	1,8 %	–	–	–	–
ТЭЛА	основная группа	–	–	1	1,8 %	–	–
	группа контроля	1	1,8 %	–	–	–	–

Таблица 2

Распределение количества пациентов с кровотечениями и связанными с ними осложнениями в раннем послеоперационном периоде

Осложнения	Группа			
	основная		контрольная	
	абс.	%	абс.	%
Гематома п/о раны	2*	3,5	8	14,3
ЖКК	1	1,8	1	1,8
Геморрагический цистит	–	–	3	5,4

* – $p < 0,05$.

среди больных основной группы, по сравнению с больными контрольной группы исследования.

2. При использовании перорального антикоагулянта ривароксабана (ксарелто) уровень МНО поддерживается в пределах 2,0, что не требует постоянного контроля показателей коагулограммы. Это, в свою очередь, значительно облегчает прием данного препарата в послеоперационном периоде для пациентов после выписки из стационара.

3. Эффективность применения ривароксабана обусловлена высокой степенью комплаентности пациентов, связанной с пероральным применением данного препарата, в особенности на амбулаторном этапе лечения.

Таким образом, ривароксабан (ксарелто) может быть использован в качестве препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов пожилого возраста с закрытыми изолированными переломами бедренной кости различной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

- Жуков, Б. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей / Б. Жуков, С. Каторкин, Я. Сизоненко // Мед. газ. – 2011. – № 3 (7132). – 19 янв. – С. 8–9.
- Кавалерский, Г. М. Тактические аспекты диагностики и комплексного лечения сосудистых осложнений после переломов конечностей / Г. М. Кавалерский [и др.] // Вестник лимфол. – 2009. – № 1. – С. 4–8.
- Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0007-2003 Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации «Протокол ведения больных. профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» / утв. приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. № 233.

4. Тихилов, Р. М. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: метод. реком. / Р. М. Тихилов [и др.]; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — М., 2006. — С. 20.

5. Яблоков, Е. Г. Хроническая венозная недостаточность / Е. Г. Яблоков, А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев. — М., 1999. — 126 с.

6. Bergqvist, D. Postoperative thromboembolism / D. Bergqvist. — Berlin: Springer-Verlag, 1983. — 234 p.

7. Cohen, A. T. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study / A. T. Cohen [et al] // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 387–394.

8. Lindblad, B. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years / B. Lindblad, N. H. Sternby, D. Bergqvist // Br. Med. J. — 1991. — Vol. 302. — P. 709–711.

РЕЗЮМЕ

А. К. Дулаев, А. Н. Цед, И. Г. Джусоев,
И. К. Николаев

Применение ривароксабана (ксарелто®) в качестве препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов пожилого возраста с переломами бедренной кости различной локализации

Изучены результаты применения препарата ривароксабана (ксарелто) в качестве перорального антикоагулянта для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов пожилого возраста с переломами бедренной кости различной локализации в раннем послеоперационном периоде. По сравнению с эноксапаринем, использо-

вание ривароксабана не требует постоянного контроля уровня МНО, поддерживая данный показатель в пределах 2,0. Кроме того, количество кровотечений в послеоперационном периоде было значительно ниже у пациентов, принимавших ривароксабан. Препарат ксарелто обладает высокой степенью комплаентности.

Ключевые слова: переломы бедренной кости, профилактика тромбоэмболических осложнений, ривароксабан, эноксапарин.

SUMMARY

A. K. Dulaev, A. N. Tsed, I. G. Dzhusoev,
I. K. Nikolaev

Application of rivaroxaban (xarelto®) as a preparation for deep venous thrombosis prophylaxis in elderly patients with femur fractures of various localization

The paper presents the results of the drug rivaroxaban (ksarelto) administration as an oral anticoagulant for prevention of thromboembolic complications in elderly patients with femoral fractures of different localizations in the early postoperative period. Rivaroxaban — versus enoxaparin — does not require continuous monitoring of the INR level, keeping the index in the range of 2.0. In addition, the amount of bleeding in the postoperative period was significantly lower in the patients treated with rivaroxaban. Ksarelto drug has a high degree compliance.

Key words: fractures of the femur, prevention of thromboembolic complications, rivaroxaban, enoxaparin.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.351-006.6-08.849

С. В. Васильев, Л. И. Корытова,
Е. В. Гопта, Д. Е. Попов, А. В. Лисичкин

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОМОДИФИКАТОРОВ

Кафедра хирургических болезней с курсом колопроктологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире диагностируется около 1 млн новых случаев заболеваний раком прямой кишки (РПК). В России в течение года регистрируется до 40 000 больных, и более 30 000 пациентов умирает [1]. Хирургический метод является основным в лечении рака прямой кишки, при этом показатели пятилетней выживаемости после стандартных хи-

рургических вмешательств редко превышают 50 % и остаются стабильными на протяжении более чем полувека. К числу главных причин низкой выживаемости в данной группе больных, помимо диссеминации опухолевого процесса, относятся и loco-регионарные рецидивы рака прямой кишки, частота которых, по мнению различных авторов, варьирует от 10 до 50 %. Основными факторами риска развития рецидивов являются запущенная стадия заболевания, низкая локализация опухоли, наличие опухолевых клеток в латеральном крае резекции, отсутствие адекватного неоадьювантного и адьювантного химиолучевого лечения [3, 4].

Предоперационная лучевая терапия является ведущим фактором локального воздействия на опухоль. Абластика хирургических вмешательств достигается за счет уничтожения клинически не определяемых метастазов в лимфатических узлах малого таза, не подлежащих удалению при выполнении стандартных операций, и девитализации опухолевых клеток, что снижает вероятность интраоперационной имплантационной и лимфогенной диссеминации. Успехи развития лучевой терапии позволили достичь определенных результатов в комбинированном лечении рака прямой кишки. Однако отсутствие улучшения показателей отдаленных результатов комбинированного лечения на

протяжении ряда лет вынуждает к поиску дополнительных методов воздействия на опухоль путем избирательного повышения радиочувствительности при использовании различных радиомодификаторов [2].

Целью работы являются повышение эффективности лечения больных раком прямой кишки и изучение характера хирургических осложнений у пациентов, перенесших предоперационную крупнофракционную лучевую терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты лечения 90 больных РПК за период с апреля 2006 по январь 2010 гг. У всех пациентов имелись первично операбельные формы аденокарциномы прямой кишки различной степени дифференцировки с расположением в ниже- и среднеампулярном отделах. Помимо локализации опухоли, критериями отбора являлись железистые формы опухоли, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, отсутствие известных отдаленных метастазов и декомпенсированной кишечной непроходимости. В исследование включались больные не старше 75 лет. Все пациенты подвергнуты стандартному обследованию, включающему пальцевое исследование, эндоскопические методы (РРС, ФКС, ФЭГДС) с биопсией, лучевые методы диагностики (ирригоскопию, КТ и МРТ), трансанальное УЗИ до начала и после окончания лучевой терапии. Большинство больных имели опухоли высокой степени дифференцировки (71 %). На долю умереннодифференцированных опухолей пришлось 21 %, низкодифференцированных – 8 %.

Все пациенты получали неoadьювантную лучевую терапию (НЛТ) в режиме крупного фракционирования (дистанционная статическая трехпольная лучевая терапия тормозным излучением E18 МэВ на линейном ускорителе электронов «ELEKTA») с разовой дозой 5 Гр в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр. В объем облучения включали первичную опухоль и область регионарного метастазирования (мезоректальная клетчатка, область подвздошных и запирающих сосудов). Не позднее 48 часов по окончании лучевой терапии выполнялась радикальная операция (табл. 1).

Как видно из данных таблицы, половине всех пациентов были выполнены

Таблица 1

Операция	Характер выполненных оперативных вмешательств				
	НЛТ+МЗ (n=25)	НЛТ+5ФУ (n=25)	НЛТ+ХЭ (n=15)	НЛТ (n=25)	Итого (n=90)
Брюшно-промежностная экстирпация	14 (56 %)	12 (48 %)	6 (40 %)	12 (48 %)	44 (48,8 %)
Передняя резекция	8 (32 %)	12 (48 %)	9 (60 %)	9 (36 %)	36 (40 %)
Брюшно-анальная резекция	2 (8 %)	1 (4 %)	0	3 (12 %)	6 (6,6 %)
Операция Гартмана	1 (4 %)	0	0	1 (4 %)	2 (2,2 %)

сфинктеросохраняющие операции, при этом у 24 больных, которым выполнялась передняя резекция прямой кишки, были сформированы превентивные двустольные трансверзостомы. Все больные были разделены на две группы: основную (n = 75) и контрольную (n = 25). Пациенты основной группы были на распределены на три подгруппы по типу и способу введения радиомодификатора: в первой (n = 25) лучевая терапия проводилась на фоне внутривидеоинтроскопического введения колетекс-геля с метронидазолом (МЗ); во второй (n = 25) использовался колетекс-гель с 5-фторурацилом (5ФУ). Перед введением гидрогелевого материала прямая кишка очищалась раствором ромашки или фурацилина.

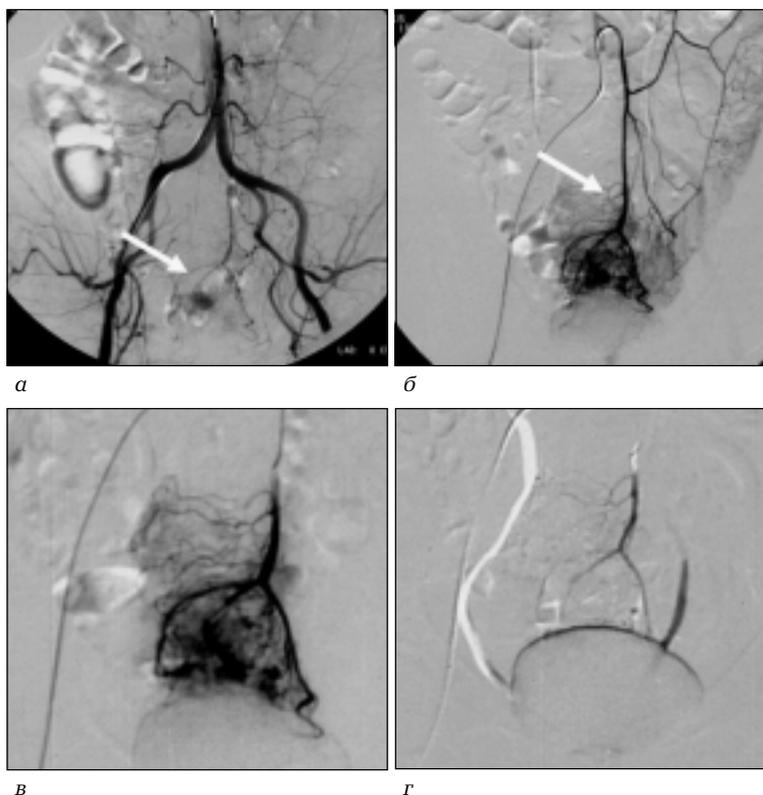


Рис. 1. Химиоэмболизация верхней прямокишечной артерии: а – аортограмма: определяется гипervasкулярное патологическое образование в проекции прямой кишки; б – селективная ангиограмма нижней брыжеечной артерии: кровоснабжение патологического образования осуществляется из верхней прямокишечной артерии; селективные ангиограммы верхней прямокишечной артерии до (в) и после химиоэмболизации (г)

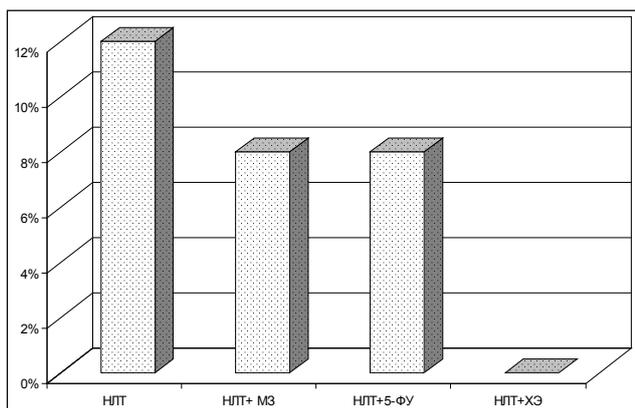


Рис. 2. Частота развития локорегионарных рецидивов опухоли

Гель в объеме 25 мл вводили в прямую кишку в виде микроклизмы с экспозицией препарата до сеанса облучения 3 часа. Гидрогелевый материал с 5ФУ (250 мг) и МЗ (250 мг) применяли в 1-й, 3-й и 5-й дни облучения. Пациентам третьей подгруппы (n = 15) перед облучением выполнялась селективная ангиография с катетеризацией внутренних подвздошных артерий (рис. 1).

Далее проводилась регионарная химиотерапия 1,5 г раствора 5ФУ в виде продленной 6-часовой инфузии или химиоэмболизация (ХЭ) 1,5 г раствора 5ФУ с последующей лучевой терапией.

В контрольной группе (n = 25) радиомодификаторы при выполнении НЛТ не использовались.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов, которым выполнялась химиоэмболизация/химиоинфузия раствора 5ФУ, минимальный срок наблюдения составил 1 год. Во всех остальных группах минимальный срок наблюдения составил 36 месяцев. Данные о рецидивах опухоли отражены на диаграмме (рис. 2).

У больных, леченных с применением внутриполостного введения радиомодификаторов, рецидивы опухоли встречались в 8 % случаев. У пациентов с химиоэмболизацией и регионарной химиоинфузией раствора 5ФУ рецидивов выявлено не было. В контрольной группе рецидивы опухоли выявлены

у 12 % больных. Общая частота развития послеоперационных осложнений составила 20 % (табл. 2).

Из данных табл. 2 видно, что большая часть послеоперационных осложнений во всех группах была представлена гнойно-воспалительными раневыми реакциями и мочевыми расстройствами. При этом воспалительный процесс чаще наблюдался в области промежностной раны, имел упорный характер течения и слабую динамику заживления. Существенные различия в частоте развития послеоперационных осложнений в зависимости от вида радиомодификаторов и способа их введения отмечены лишь в группе больных, которым выполнялась химиоэмболизация/химиоинфузия раствора 5ФУ. В этой группе послеоперационные осложнения встречались реже всего (6,6 %). Летальных исходов ни в одной из групп не было.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии тенденции к увеличению безрецидивной выживаемости у больных РПК средне- и нижнеампулярного отделов, получивших комбинированное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение радиомодификаторов в комбинированном лечении РПК, по предварительным данным, позволяет снизить частоту возникновения локорегионарных рецидивов.

Использование в качестве радиомодификации при НЛТ у больных РПК методики регионарной химиоэмболизации/химиоинфузии раствора 5ФУ является новым и, на наш взгляд, перспективным направлением в лечении РПК.

Настоящее исследование требует дальнейшего изучения непосредственных и отдаленных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель, Е. М. Статистика заболеваемости и смертности от рака ободочной и прямой кишки / Е. М. Аксель, Т. И. Ушакова // Новое в терапии колоректального рака / под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 2001. — С. 6—9.
2. Барсуков, А. Ю. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного цитотоксического компонента в схемах неoadьювантной лучевой терапии / Ю. А. Барсуков // Онколог. колопроктол. — 2011. — № 1. — С. 8.

3. Martling, A. L. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm / A. L. Martling [et al]; Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project // The Lancet. — 2000. — Vol. 356 (9224). — P. 93—96.

Таблица 2

Характер осложнений	Послеоперационные осложнения				
	НЛТ+МЗ (n=25)	НЛТ+5ФУ (n=25)	НЛТ+ХЭ (n=5)	НЛТ (n=25)	Итого (n=90)
Несостоятельность анастомоза	1 (4 %)	1 (4 %)	0	1 (4 %)	3 (3,3 %)
Гнойно-воспалительные раневые	3 (12 %)	3 (12 %)	1 (6,6 %)	2 (8 %)	9 (6,6 %)
Мочевые расстройства	1 (4 %)	1 (4 %)	0	2 (8 %)	4 (4,4 %)
Кровотечения	1 (4 %)	0	0	1 (4 %)	2 (2,2 %)
Всего	6 (24 %)	5 (20 %)	1 (6,6 %)	6 (24 %)	18 (20 %)

4. Wibe, A. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection / A. Wibe, A. Syse, E. Andersen, S. Tretli // Diseases of the Colon and Rectum. — 2004. — Vol. 47 (1). — P. 48—58.

РЕЗЮМЕ

С. В. Васильев, Л. И. Корытова, Е. В. Гопта, Д. Е. Попов, А. В. Лисичкин

Результаты комплексного лечения больных раком прямой кишки с использованием радиомодификаторов

Целью исследования является поиск путей повышения эффективности лечения больных раком прямой кишки (РПК) и изучение характера хирургических осложнений у пациентов, перенесших комплексное лечение. В работе проанализированы результаты лечения 90 больных РПК за период с апреля 2006 по январь 2010 гг. Пациенты были распределены на четыре группы. Всем была выполнена НЛТ с РОД 5 Гр до СОД 25 Гр. В 3-х группах на фоне проведения НЛТ применялись различные радиомодификаторы. По полученным предварительным данным, применение радиомодификаторов в комбинированном лечении РПК позволило снизить частоту возникновения локорегионарных рецидивов.

Ключевые слова: рак прямой кишки, неoadъювантная лучевая терапия, радиомодификаторы, хирургические осложнения.

SUMMARY

S. V. Vasilyev, L. I. Korytova, E. V. Gupta, D. E. Popov, A. V. Lisichkin

Direct results of complex treatment of the patients with rectal cancer using radiomodifiers

The aim of the work was a search for new ways to a more effective management of the RC patients and analysis of surgical complications in the patients who had undergone complex treatment. The paper presents the results of treatment (from April 2006 till January 2010) of 90 RC patients. The patients were divided into four groups. All of them underwent neoadjuvant radiotherapy with a single dose of 5Gy up to a total dose of 25Gy. Various radiomodifiers were used for the patients of three groups. According to the preliminary data, application of radiomodifiers in combined treatment of rectal cancer has led to lower frequency of regional relapses.

Key words: rectal cancer, neoadjuvant radiotherapy, radiomodifiers, surgical complications.

© М. В. Пчелинцев, 2012 г.
УДК 615.212.03-092.4

М. В. Пчелинцев

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНАЛГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА БУПРЕНОРФИНА И СОЧЕТАНИЙ БУПРЕНОРФИНА С НАЛОКСОНОМ В РАЗЛИЧНЫХ СООТНОШЕНИЯХ ПРИ СУБЛИНГВАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ ЛИНИИ W1STAR С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ «ОТДЕРГИВАНИЯ ХВОСТА»

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии Института фармакологии имени А. В. Вальдмана

ВВЕДЕНИЕ

Лечение хронических болевых синдромов в онкологии, травматологии, неврологии и других разделах медицинской практики представляет собой сложную задачу. До настоящего времени наиболее эффективной группой болеутоляющих средств остаются опиоидные анальгетики [1–3]. Использование опиоидных анальгетиков ограничивается тем, что эти вещества, наряду со способностью подавлять перцепцию боли и аффективную реакцию на

ноцицептивные раздражители, вызывают угнетение дыхания и эйфорию. Последнее создает риск развития наркотического пристрастия и формирования употребления с вредными последствиями (злоупотребления) и синдрома зависимости. Поэтому создание болеутоляющих средств, обладающих высоким анальгетическим и минимальным аддитивным потенциалом (повышенной наркологической безопасностью), является весьма актуальным. Одним из подходов к проблеме повышения наркологической безопасности наркотических анальгетиков является создание комбинированного анальгетика, в котором наркотический (аддитивный) эффект нивелируется добавлением опиоидного антагониста — налоксона. При этом антагонистический эффект должен проявиться только при парентеральном пути введения, при немедицинском использовании комбинированного препарата. При использовании по показанию, рекомендованным путем введения (в таблетках), эффект антагониста не возникает в силу его фармакокинетических параметров [12]. Для реализации данной концепции нами в качестве мощного опиоидного анальгетика был выбран бупренорфин — сильный опиоид, частичный агонист мю-опиоидных рецепторов [4]. Бупренорфин имеет достаточно высокую биодоступность при сублингвальном введении [5]. Налоксон — антагонист опиоидных рецепторов, оказывает свой эффект при парентеральном (внутривенном) введении и неэффективен при приеме внутрь и сублингвально [12]. Таким образом, сочетание анальгетика бупренорфина и опиоидного антагониста налоксона должно оказывать эффективное анальгетическое действие при сублингвальном при-

менении. При парентеральном введении данного сочетания аддитивный потенциал бупренорфина должен существенно снижаться под влиянием антагонистического действия налоксона на опиоидные рецепторы [6]. В то же время данные литературы не дают однозначной картины о результатах взаимодействия бупренорфина и налоксона при парентеральном введении [7–11, 13–15]. Поэтому необходимо уточнение влияния эффекта налоксона на анальгетический эффект бупренорфина при сублингвальном введении смеси препаратов в различных пропорциональных соотношениях. В статье проведена оценка влияния налоксона на антиноцицептивный эффект бупренорфина при совместном сублингвальном введении крысам в различных соотношениях смеси «бупренорфин – налоксон».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 120 крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 гр. Животных получали из селекционной станции Рапполово (Санкт-Петербург). Крыс размещали по 5 особей в стандартных клетках, и животные привыкали к условиям лаборатории в течение минимум 1 недели. Они имели неограниченный доступ к пище (гранулированный корм) и воде в виварии с регулируемым световым режимом (12 ч свет – 8 часов утра/12 ч темнота), температурой 22 ± 1 °C и влажностью 60 %. Каждая экспериментальная группа состояла из 6–8 животных. Всего было проведено три серии опытов.

В первой серии опытов изучали зависимость анальгетического эффекта бупренорфина от его дозы при сублингвальном введении. Также изучали выраженность анальгетического эффекта бупренорфина при его введении в разных дозах в сочетании с налоксоном в соотношении 4/1 (4 части бупренорфина/1 часть налоксона). Опыты выполняли на модели термической боли «tail flick». В этой серии опытов было использовано 9 групп животных: 1-я, контрольная группа (растворитель); 4 группы крыс с введением бупренорфина в дозах 320; 480; 640 и 800 мкг/кг; 4 группы крыс с введением разных доз сочетания бупренорфин/налоксон (в соотношении частей 4:1) – 320 мкг/кг бупренорфина / 80 мкг/кг налоксона, 480 мкг/кг бупренорфина / 120 мкг/кг налоксона, 640 мкг/кг бупренорфина / 160 мкг/кг налоксона и 800 мкг/кг бупренорфина / 200 мкг/кг налоксона.

Во второй серии опытов изучали выраженность анальгетического эффекта бупренорфина при его введении в дозе 1 мг в сочетании с налоксоном в соотношении 1/1, 1/2 и 1/4. Всего было 5 групп крыс. 1-я контрольная группа (растворитель); 2-я группа животных с сублингвальным введением бупренорфина в дозе 1 мг/кг; 3-я группа крыс с введением сочетания бупренорфин/налоксон 1/1

(1 мг бупренорфин/1 мг налоксон); 4-я группа крыс с введением сочетания бупренорфин/налоксон 1/2 (1 мг бупренорфин / 2 мг налоксон); 5-я группа крыс с введением сочетания бупренорфин/налоксон 1/4 (1 мг бупренорфин / 4 мг налоксон). Бупренорфин и налоксон непосредственно перед экспериментом растворяли в дистиллированной воде. При растворении бупренорфина вода была подкисленной до pH 3,5 (с помощью титрования 0,1N раствором HCl). Подвижность животного ограничивали и соответствующий раствор в объеме 0,05–0,1 мл/100 г массы животного вводили сублингвально (постепенное закапывание под язык крыс в течение 2–3 мин с помощью шприца с сохранением вертикального положения животного, чтобы раствор все это время находился в ротовой полости крыс). Животным контрольной группы вводили подкисленную до pH 3,5 (с помощью титрования 0,1N раствором HCl) дистиллированную воду. Смесь «бупренорфин/налоксон» вводили в одном шприце.

Метод ноцицептивного воздействия: «tail-flick»-тест – методика отдергивания хвоста

При изучении рефлекторной реакции животного в ответ на болевое термическое раздражение (тест «tail-flick») подвижность животного ограничивали, после чего на хвост животного направляли сфокусированное световое излучение. Латентный период от включения источника излучения до отдергивания хвоста регистрировали автоматически. Животных тестировали до введения растворов и через 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240 минут (или дополнительно через 270, 300 и 330 минут – опыты по изучению динамики эффекта во времени) после сублингвального введения препаратов.

Для усиления болевого воздействия с целью лучшей проверки действия бупренорфина на фоне налоксона интенсивность теплового воздействия подбирали таким образом, чтобы величина средней латенции у интактных животных не превышала 4,2 с. Максимальная длительность термического воздействия была ограничена 10 с во избежание риска повреждения тканей. При обработке полученных результатов определяли средние значения латентных периодов реакции в каждый момент времени и степень анальгезии в процентах. Степень анальгезии рассчитывали как процент от максимально возможного эффекта по формуле

$$A = [E - K] / [15 - K] 100 \%,$$

где A – процент анальгезии; E – латентный период реакции в секундах в эксперименте (после введения препаратов или растворителя); K – исходный латентный период (до введения растворителя); 15 – максимальное время в секундах, ограничивающее фиксацию болевой реакции. Обработку полученных результатов производили с использованием пакетов прикладных программ «INSTAT», «Pharmacological Calculation System» и «PharmTools PRO» (USA).

Результаты анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим выявлением достоверных отличий между группами (Post-hoc анализ с помощью Tukey – Kramer-теста множественного сравнения; теста Ньюмена – Кельса). Результаты представлялись как средние ± ошибка средней. Для сравнения силы фармакологического действия изучаемых препаратов рассчитывались среднеэффективные дозы для каждого анальгетического эффекта с использованием метода Литчфилда и Вилкоксона для альтернативного критерия воздействия. Нулевую гипотезу достоверности принимали на уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Зависимость анальгетического эффекта бупренорфина от его дозы при сублингвальном введении и выраженность анальгетического эффекта бупренорфина при его введении в разных дозах в сочетании с налоксоном в соотношении 4/1. Средние значения латентных периодов до развития реакции «отдергивания хвоста» в разных группах были (M±m) от 2,75±0,3 до 4,17±0,3 с. Анализ латентных периодов по группам с помощью теста Ньюмена – Кельса не выявил статистически значимых различий в уровне исходного ноцицептивного реагирования между различными группами. Изменение латентных периодов ноцицептивной реакции в контрольной группе в зависимости от времени в течение 240 минут эксперимента не было достоверным (one-way repeated Measures Analysis of Variance ANOVA: F (6,35) = 1,291, P = 0,3106 (рис. 1). Как видно из рис. 1, бупренорфин и сочетание бупренорфин/налоксон (4:1) при введении сублингвально оказывали сходный дозозависимый анальгетический эффект. В экспериментальных группах латентные периоды до реакции «отдергивания хвоста» достоверно изменялись во времени после введения бупренорфина в дозах 320 мкг/кг (F(5,35) = 2,901; P<0,05); 480 мкг/кг (F(6,41) = 6,365; P = 0,0002); 640 мкг/кг (F(6,41) = 10,339; P<0,0001); 800 мкг/кг (F(6,41) = 6,871; P = 0,0001) и после введения сочетаний бупренорфин/налоксон в соотношении 4:1 в дозах 320/80 (F(5,35) = 3,055; P<0,05); 480/120 (F(6,41) = 6,355; P = 0,0002); 640/160 (F(6,41) = 7,891; P<0,0001) и 800/200 мкг/кг (F(6,41) = 3,062; P<0,05), т. е. во всех группах.

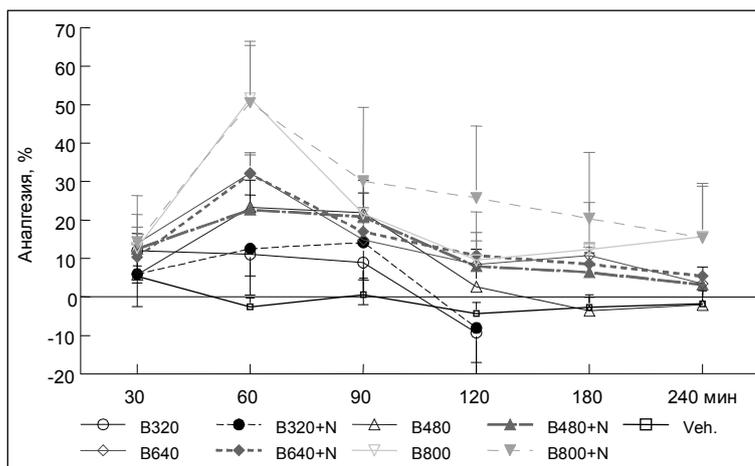


Рис. 1. Анальгетический эффект (M±S.E.M) бупренорфина в дозах 320; 480; 640 и 800 мкг/кг и сочетания бупренорфин/налоксон 320:80, 480:120, 640:160 и 800:200 мкг/кг после сублингвального введения крысам на модели болевого термического раздражения «tail-flick»-тест

С помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа (Nonparametric Kruskal-Wallis ANOVA test) выявлено влияние фактора дозы препаратов в отдельные периоды времени после введения на выраженность анальгезии. Эффект дозы бупренорфина был достоверен на 30-й минуте (KW = 11,093; P<0,05); на 60-й минуте (KW = 27,775; P<0,0001) и на 90-й минуте (KW = 27,775; P<0,0001); эффект сочетания бупренорфин/налоксон был также достоверен на 30-й минуте (KW = 11,653; P<0,05); на 60-й минуте (KW = 32,707; P<0,0001) и на 90-й минуте (KW = 12,554; P<0,05).

Последующий анализ с применением Tukey – Kramer-теста множественного сравнения позволил установить, что бупренорфин в дозах 480; 640 и 800 мкг/кг, как отдельно, так и в комбинации с налоксоном, вызывал достоверный анальгетический эффект на 60-й и частично на 90-й минутах после введения. Максимальный анальгетический эффект наблюдался на 60-й минуте.

Для альтернативного учета в каждой группе определяли количество животных с процентом анальгезии на 60-й минуте после введения препаратов

Таблица 1
Среднеэффективные дозы (ЭД50) с доверительными интервалами и относительная активность бупренорфина и сочетания бупренорфин/налоксон (4:1) после сублингвального введения крысам линии Вистар на модели болевого термического раздражения (методика отдергивания хвоста – тест "tail-flick")

ЭД50 (мкг/кг), рассчитанная методом Литчфилда и Вилкоксона для альтернативного критерия воздействия	Бупренорфин	Бупренорфин + налоксон	Относительная активность (Potency Ratio) сочетания бупренорфин/налоксон по отношению к бупренорфину
С использованием критерия 99,9-й перцентили	255,05 (217,33–651,98)	271,05 (157,14–467,53)	0,94 (0,41–2,18)
С использованием критерия M + 3σ	376,43 (217,33–651,98)	392,29 (262,22–586,86)	0,94 (0,41–2,18)

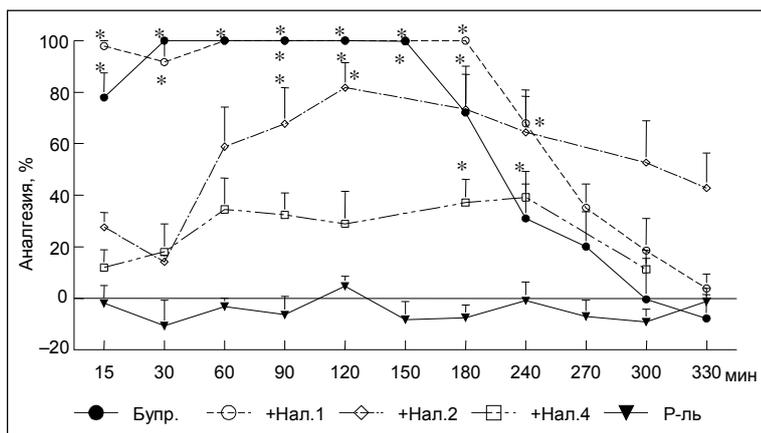


Рис. 2. Аналгетический эффект ($M \pm S.E.M$) бупренорфина и сочетаний бупренорфин/налоксон 1:1, 1:2 и 1:4 после сублингвального введения крысам на модели болевого термического раздражения «tail-flick»-тест

большим, чем 99,9 перцентили в контрольной группе ($>10,25\%$) или $M + 3s$ в контрольной группе ($>20,15\%$ аналгезии). Среднеэффективные дозы ($ЭД_{50}$) (табл. 1), рассчитанные методом Литчфилда и Вилкоксона для альтернативного критерия воздействия с использованием критерия 99,9-й перцентили, составили для бупренорфина 255,05 (134,61 – 483,24) мкг/кг и для сочетания бупренорфин/налоксон – 271,05 (157,14 – 467,53) мкг/кг, при этом относительная активность (Potency Ratio) сочетания бупренорфин/налоксон составляла по отношению к бупренорфину 0,94 (0,41 – 2,18), т. е. различие активности субстанций было недостоверным. $ЭД_{50}$ (табл. 1), рассчитанная методом Литч-

филда и Вилкоксона для альтернативного критерия воздействия с использованием критерия $M + 3s$, составила для бупренорфина 376,43 (217,33 – 651,98) мкг/кг и для сочетания бупренорфин/налоксон 392,29 (262,22 – 586,86) мкг/кг, при этом относительная активность (Potency Ratio) сочетания бупренорфин/налоксон составляла по отношению к бупренорфину – 0,94 (0,41 – 2,18), т. е. различие активности субстанций при использовании и данного критерия также было недостоверным.

Изучение выраженности аналгетического эффекта бупренорфина при его введении в дозе 1 мг в сочетании с налоксоном в соотношении 1:1, 1:2, 1:4. Для этой серии опытов была взята доза бупренорфина 1 мг/кг. Средние значения исходных латентных периодов в разных группах составили ($M \pm m$) от $4,9 \pm 0,4$ до $5,2 \pm 0,3$ с. Анализ латентных периодов по группам не выявил статистически значимых различий в уровне исходного ноцицептивного реагирования между различными группами. Изменение латентных периодов ноцицептивной реакции в контрольной группе в зависимости от времени в течение 330 минут эксперимента не было достоверным ($KW = 10,43, P = 0,492$; рис. 2). Как видно из рис. 2, бупренорфин в дозе 1 мг/кг оказывал достоверный аналгетический эффект при сублингвальном введении крысам линии Вистар на модели «Tail flick»-тест ($KW = 56,01, P < 0,0001$). Последующий анализ с помощью Dunn's

Таблица 2
Аналгетический эффект бупренорфина в дозе 1 мг/кг и сочетаний бупренорфин/налоксон в соотношениях 4:1; 1:1; 1:2; 1:4 на модели термической боли (методика отдергивания хвоста – тест «Tail-flick») после сублингвального введения крысам линии Вистар

Серия опытов	Доза налоксона, мг/кг	Доза бупренорфина, мг/кг	Соотношение налоксон/бупренорфин	Аналгетический эффект, % ($M \pm m$)
Первая	0	0	0:0	$-2,5 \pm 2,3$
	0	0,32	0:0,32	$11,1 \pm 10,5$
	0,08	0,32	1:4	$12,6 \pm 7,1$
	0	0,48	0:0,48	$23,4 \pm 7,0^*$
	0,12	0,48	1:4	$22,8 \pm 3,8^*$
	0	0,64	0:0,64	$32,2 \pm 4,7^*$
	0,16	0,64	1:4	$32,0 \pm 5,5^*$
	0	0,8	0:0,8	$51,6 \pm 13,8^*$
	0,2	0,8	1:4	$50,4 \pm 16,0^*$
Вторая	0	0	0:0	$-10,7 \pm 10,0$
	0	1	0:1	$100,0 \pm 0,0^*$
	1	1	1:1	$91,7 \pm 8,3^*$
	2	1	2:1	$27,5 \pm 5,8$
	4	1	4:1	$18,0 \pm 10,9\#$

* – $p < 0,05$ (критерий Dunn's Multiple Comparisons test) – достоверно отличается от процента аналгезии в контроле (эффект растворителя в данной серии – группа 0/0); # – $p < 0,05$ (критерий Dunn's Multiple Comparisons test) – достоверность различий по отношению к группе с введением соответствующей дозы бупренорфина без налоксона.

Multiple Comparisons Test выявил, что после сублингвального введения бупренорфина достоверная аналгезия сохранялась в течение 120 минут (с 30-й по 150-ю минуту), при этом наблюдалась максимальная (100 %) аналгезия (рис. 2), в отличие от сублингвального введения бупренорфина в дозах 320; 480; 640 и 800 мкг/кг. При сублингвальном введении сочетания бупренорфин/налоксон 1:1 (1 мг/кг / 1 мг/кг) налоксон не оказывал антагонистического влияния на аналгетический эффект бупренорфина в опытах на модели термической боли «Tail flick»-тест. Достоверная аналгезия при введении бупренорфина в сочетании с налоксоном в соотношении 1:1 ($KW = 63,60, P < 0,0001$) даже удлинялась до 180 минут (рис. 2). При использовании сочетаний бупренорфин/налоксон 1:2 и 1:4 при неизменной

дозе бупренорфина 1 мг/кг налоксон несколько уменьшал анальгетический эффект бупренорфина (Kruskal-Wallis Nonparametric ANOVA test, $KW = 43,06$, $p < 0,0001$), но его эффект длился менее 60 минут. Последующий анализ (Dunn's Multiple Comparisons Test) выявил достоверное отличие латентных периодов болевых реакций в группах с сублингвальным введением сочетаний бупренорфин/налоксон 1:2 (1 мг/кг бупренорфина / 2 мг/кг налоксона) и 1:4 (1 мг/кг бупренорфина / 4 мг/кг налоксона) от группы с «чистым» бупренорфином в дозе 1 мг/кг (рис. 2). Однако нужно отметить, что сублингвальное введение сочетания бупренорфин/налоксон в соотношении 1:2 вызывало достоверную аналгезию (Kruskal-Wallis Nonparametric ANOVA test, $KW = 24,64$, $p = 0,0018$). Последующий анализ (Dunn's Multiple Comparisons Test) выявил достоверный анальгетический эффект с 90-й по 240-ю минуту, т. е. анальгетический эффект бупренорфина под влиянием налоксона сдвигался во времени. Сублингвальное введение сочетания бупренорфин/налоксон в соотношении 1:4 также вызывало достоверную аналгезию (Kruskal-Wallis Nonparametric ANOVA test, $KW = 22,8$, $p = 0,0036$), последующий анализ (Dunn's Multiple Comparisons Test) выявил достоверный анальгетический эффект со 180-й по 240-ю минуту. При сравнении выраженности аналгезии на 30-й минуте после введения растворителя, бупренорфина и сочетаний бупренорфин/налоксон в соотношениях 1:1, 1:2 и 1:4 установлена достоверность влияния фактора – вводимого препарата (Kruskal-Wallis Nonparametric ANOVA test, $KW = 25,97$, $p < 0,0001$). Последующий анализ (Dunn's Multiple Comparisons Test) выявил достоверный анальгетический эффект бупренорфина и сочетания бупренорфин/налоксон в соотношении 1:1 по сравнению с контрольной группой и достоверное снижение аналгезии в группе с введением сочетания бупренорфин/налоксон в соотношении 1:4 по сравнению с эффектом бупренорфина (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Бупренорфин оказывал достоверный анальгетический эффект на моделях термической боли методики отдергивания хвоста (тест «tail-flick») у крыс линии Вистар при сублингвальном введении. Максимальный анальгетический эффект бупренорфина наблюдался в дозе 1 мг/кг.

2. Налоксон при одновременном с бупренорфином сублингвальном введении крысам не уменьшал анальгетический эффект бупренорфина при использовании сочетаний бупренорфин/налоксон 4:1 и 1:1.

3. Налоксон достоверно угнетал анальгетический эффект бупренорфина в тесте «tail-flick» при одновременном с ним сублингвальном введении в соот-

ношениях бупренорфин/налоксон 1:2 (1 мг/кг бупренорфин / 2 мг/кг налоксон) и 1:4 (1 мг/кг бупренорфин / 4 мг/кг налоксон) в течение первых 30 минут после введения, но далее аналгезия, вызванная бупренорфином, в той или иной степени восстанавливалась.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчков, В. А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В. А. Волчков, Ю. Д. Игнатов, В. И. Страшнов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 318 с.
2. Машфорт, М. Л. Боль и аналгезия: рук-во для практикующих врачей / М. Л. Машфорт [и др.]; пер. с англ. А. Н. Редькин; ред. рус. изд. А. А. Бунятян, Е. Л. Насонов, В. В. Никода. – М.: Литтерра, 2004. – 488 с.
3. Осипова, Н. А. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли: метод. указ.: практ. рук-во для врачей / Н. А. Осипова, Г. Р. Абузарова, В. В. Петрова. – М., 2005. – 79 с.
4. Пчелинцев, М. В. Бупренорфин: вчера, сегодня, завтра / М. В. Пчелинцев, Э. Э. Звартау // Врач. – 2011. – № 12. – С. 49–52.
5. Brewster, D. The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administrations / D. Brewster, M. J. Humphrey, M. A. Mcleavy // J. Pharm. Pharmacol. – 1981. – № 33 (8). – P. 500–506.
6. Chiang, C. N. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone / C. N. Chiang, R. L. Hawks // Drug and Alcohol Dependence. – 2003. – № 7. – Suppl. «Buprenorphine and Buprenorphone/Naloxone: a Guide for Clinicians» / eds by P. J. Fudala, T. P. Bridge. – P. S39–S47.
7. Comer, S. D. Self-administration of intravenous buprenorphine and the buprenorphine/naloxone combination by recently detoxified heroin abusers / S. D. Comer, E. D. Collins // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – № 303 (2). – P. 695–703.
8. Fudala, P. J. Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts / P. J. Fudala [et al] // Drug. Alcohol. Depend. – 1998. – № 50 (1). – P. 1–8.
9. Mendelson, J. Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers / J. Mendelson [et al] // Clin. Pharmacol. Ther. – 1996. – № 60 (1). – P. 105–114.
10. Mendelson, J. Buprenorphine and Naloxone interactions in Metadone maintenance patients / J. Mendelson [et al] // Biol. Psychiatry. – 1997. – № 41. – P. 1095–110.1
11. Mendelson, J. Buprenorphine and naloxone combinations: the effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers / J. Mendelson [et al] // Psychopharmacology. – 1999. – № 141 (1). – P. 37–46.
12. Ngai, S. H. Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man: basis for its potency and short duration of action / S. H. Ngai [et al] // Anesthesiology. – 1976. – № 44 (5). – P. 398–401.
13. Preston, K. L. Buprenorphine and naloxone alone and in combination in opioid-dependent humans / K. L. Preston, G. E. Bigelow, I. A. Liebson // Psychopharmacology. – 1998. – № 94. – P. 484–490.
14. Rolly, G. A combination of Buprenorphine and naloxone compared with Buprenorphine administered intramuscularly in postoperative patients / G. Rolly [et al] // Int. Med. Res. – 1986. – № 14 (3). – P. 146–152.
15. Weinhold, L. L. Buprenorphine alone and in combination with naloxone in non-dependent humans / L. L. Weinhold [et al] // Drug and Alcohol Dependence. – 1992. – № 30. – P. 263–274.

РЕЗЮМЕ

М. В. Пчелинцев

Сравнительное изучение анальгетического эффекта бупренорфина и сочетаний бупренорфина с налоксоном в различных соотношениях при сублингвальном введении крысам линии Wistar с использованием методики «отдергивания хвоста»

Приведены результаты исследований выраженности антиноцицептивного эффекта бупренорфина у крыс на модели термической боли (методика «отдергивания хвоста» — тест «tail-flick») при сублингвальном введении. Показан достоверный анальгетический эффект бупренорфина у крыс при сублингвальном введении, максимально выраженный в дозе 1 мг/кг. Изучен эффект налоксона на антиноцицептивное действие бупренорфина на модели термической боли (тест «tail-flick») при их сочетанном сублингвальном введении в соотношении бупренорфин/налоксон (от 4:1 до 1:4). Констатировано отсутствие влияния налоксона на анальгетический эффект бупренорфина в соотношении доз бупренорфин/налоксон 4:1 и 1:1. Показано кратковременное уменьшение анальгетического эффекта бупренорфина при сочетании с налоксоном в соотношении бупренорфин/налоксон 1:2 и 1:4.

Ключевые слова: боль, аналгезия, бупренорфин, налоксон.

SUMMARY

M. V. Pchelintsev

Comparative study of the analgesic effect of buprenorphine and its combinations with naloxone in various proportions in sublingual administration to Wistar rats using the «tail-flick» test

The paper presents the results of investigation of buprenorphine antinociceptive effect intensity in its sublingual administration in rats, using a thermal pain model (the «tail-flick» test). Sublingual buprenorphine in the dose of 1 mg/kg demonstrated a significant analgetic effect, with maximal intensity at 1 mg/kg dosing. The naloxone effect on buprenorphine antinociceptive action in their combined sublingual administration at buprenorphine/naloxone ratios from 4:1 up to 1:4 was studied. The absence of naloxone influence on the buprenorphine analgesic effect by buprenorphine/naloxone dose ratio 4:1 and 1:1 was noted. A short-term decrease of buprenorphine analgesic effect at its combination with naloxone was shown for buprenorphine/naloxone dose ratios 1:2 and 1:4.

Key words: pain, analgesia, buprenorphine, naloxone.

© О. И. Лысенко, А. В. Малышев, 2012 г.
УДК 617.7-08

О. И. Лысенко, А. В. Малышев

ВОЗМОЖНОСТИ ПОНИЖЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ НАГРУЗКИ НА ГЛАЗ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ГЛАУМАКС» В КЛИНИКЕ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Кафедра глазных болезней Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар; Краевая клиническая больница № 1, г. Краснодар

Очень часто для достижения «давления цели» у глаукомных больных возникает необходимость длительного использования более одного гипотензивного препарата. Именно такие пациенты нарушают рекомендации лечащего врача: не соблюдают режим закапывания; путают лекарства; самостоятельно без консультации с офтальмологом прекращают их использование. Исследования показали, что чем проще порядок дозирования и чем меньше побочных эффектов испытывает пациент, тем охотнее выполняются назначения. Наименьшие проблемы вызывают препараты, которые нужно закапывать 1 раз в день [2–4].

Цель исследования: поиск возможности понижения медикаментозной нагрузки на глаз для по-

вышения комплаентности у больных глаукомой. Путем применения препаратов успокаивающего действия попытаться создать условия для перехода на монотерапию латанопростом 0,005 %.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в глазном отделении Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С. В. Очаповского. Под нашим наблюдением в течение 6 месяцев находились 50 пациентов с развитой (28 глаз) и далеко зашедшей (22 глаза) первичной открытоугольной глаукомой, которые использовали для достижения «давления цели» два и более гипотензивных средства. Это были амбулаторные пациенты, не настроенные на хирургическое лечение, и больные стационара, которым выполнялась операция на парном глазу. Во время периода исследования на протяжении первых 7–10 дней испытуемые осматривались ежедневно, затем было 4 запланированных визита: спустя 2 недели, 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев от начала лечения.

После беседы с пациентами проводили стандартное комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, компьютерную статическую периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, пневмотонометрию и тонометрию по Маклакову.

Известно, что в середине прошлого столетия советскими офтальмологами были проведены экспериментальные и клинические исследования, основанные на глубоко научных идеях И. П. Павлова. В результате чего была разработана концепция, свя-

зывающая возникновение глаукомы с нарушением нервно-сосудистой регуляции [1].

Для глаукомных больных характерны повышенная тревожность, страх, раздражительность, эмоциональная лабильность. Поэтому в комплексную терапию мы включили медикаменты, обладающие успокаивающим действием. Пациенты стационара получали «Феназепам» в дозировке 0,5 – 1,0 мг 1 раз в день за полчаса до отхода ко сну. Этот препарат входит в перечень жизненно необходимых, и поэтому это единственное таблетированное успокаивающее средство в арсенале отделения государственной больницы. При выписке из стационара и амбулаторным пациента мы рекомендовали «Тенотен» – лекарство с ноотропной и антиоксидантической активностью по 1 таблетке 2 раза в день курсом до 6 месяцев. Больные переводились на монотерапию латанопростом 0,005 %. Для этого использовался препарат «Глаумакс», по обычной схеме – 1 раз в день, вечером.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во время собеседования 43 (86,0 %) пациента сообщили, что изменение привычного образа жизни, вызванное фактом болезни, необходимостью четкого выполнения рекомендаций врача, постоянные инстилляционные нескольких препаратов, а также финансовые затраты на приобретение гипотензивных глазных капель существенно понижают качество жизни. Все опрошенные в той или иной мере имели трудности с соблюдением режима закапывания.

Инстилляционные «Глаумакса» на фоне седативной терапии позволили достигнуть средней величины ВГД $18,5 \pm 0,03$ мм рт. ст. на 48 (96,0 %) глазах, начиная с 1 – 2-го дня применения. Эти цифры оставались стабильными на протяжении всего периода лечения. Препарат хорошо переносился пациентами, отсутствовали жалобы на жжение, дискомфорт после закапывания. Только у 2 (4,0 %) больных мы наблюдали незначительную гиперемию конъюнктивы, которая самостоятельно прошла через 3 месяца от начала лечения.

28 (56,0 %) глаз улучшили зрительные функции: среднее значение повышения остроты зрения – $0,25 \pm 0,04$; расширение поля зрения (суммарно по 8 меридианам) – $66,4 \pm 2,4^\circ$. 42 (84,0 %) пациента через месяц после начала лечения сообщили нам об улучшении общего самочувствия: стабилизации цифр артериального давления, возвращении нормального сна, аппетита, понижении раздражительности и тревожности.

При такой терапии «выиграла» и экономическая сторона за счет уменьшения количества применяемых лекарственных средств и российской составляющей антиоксидантиков и препарата «Глаумакс». Примерные денежные затраты пациентов

Таблица 1

Стоимость препаратов импортного производства

Препарат	Форма выпуска	Примерная цена в аптечной сети, р.
Бета-адреноблокатор	5 мл во флаконе-капельнице	250
М-холиномиметик + бета-адреноблокатор	5 мл во флаконе-капельнице	200
Ингибитор карбоангидразы	5 мл во флаконе-капельнице	600
Простогландин	2,5 мл во флаконе-капельнице	620

Таблица 2

Стоимость препаратов отечественного производства

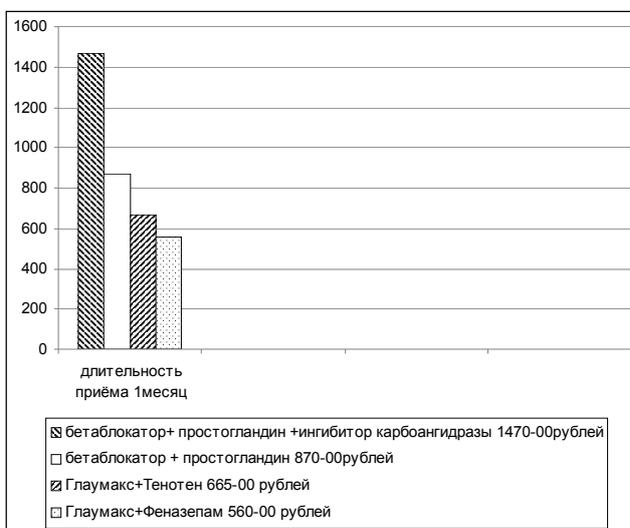
Препарат	Форма выпуска	Примерная цена в аптечной сети, р.
"Феназепам"	Упаковка 50 таблеток по 1 мг	90
"Тенотен"	Упаковка 40 таблеток	130
"Глаумакс"	2,5 мл во флаконе-капельнице	470

на приобретение гипотензивных глазных капель для политерапии в течение месяца показывает табл. 1.

Финансовые средства, необходимые в течение месяца для покупки «Глаумакса» и седативных препаратов, приведены в табл. 2.

Среднее снижение финансовых затрат для стационара и пациентов при переходе с политерапии глазными гипотензивными препаратами на схему лечения «Глаумакс» + седативное средство» показаны на рисунке.

Из рисунка видно, что экономическая выгода применения «Глаумакс» + «Феназепам» по сравнению с комбинацией «бетаблокаторы + простагландины» импортного производства составляет около 310.00 р. в месяц, а если в политерапии при-



Финансовые затраты при лечении «Глаумаксом» и седативным средством

существует еще и ингибитор карбоангидразы — 910.00 р.

При покупке «Глаумакс» + «Тенотен» вместо бета-блокаторов с простогладинами пациент сможет сэкономить около 205.00 р., и 805.00 р. в месяц, если гипотензивная терапия усилена ингибитором карбоангидразы.

ВЫВОДЫ

Включение препаратов антиоксидантного действия в комплексное лечение глаукомных больных позволяет понизить медикаментозную нагрузку на глаз, делает возможным переход на монотерапию простогладинами. «Глаумакс» является эффективным средством для понижения внутриглазного давления у больных с открытоугольной глаукомой. На фоне седативных средств его действие более эффективно. Хорошая глазная переносимость может способствовать приверженности пациентов лечению данным препаратом, сохраняет качество жизни при длительной терапии. Препарат сочетает эффективность, безопасность и относительно невысокую стоимость. Комбинация препарата «Глаумакс» с седативными средствами позволяет улучшить общее самочувствие, повысить комплаентность, сэкономить денежные средства на содержание больных в стационаре и самих пациентов. «Глаумакс» нашел применение в клинической практике, рекомендуется к широкому использованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архангельский, В. Н. Руководство по глазным болезням. Т. 1. Кн. 1 / В. Н. Архангельский. — М.: Медгиз, 1962. — С. 91, 337.

2. Рябцева, А. А. Некоторые современные гипотензивные препараты для лечения офтальмогипертензии и глаукомы / А. А. Рябцева [и др.] // РМЖ. Клин. офтальмол. — 2001. — Т. 2. — № 2. — С. 70—73.

3. Bloch, S. Patient compliance in glaucoma / S. Bloch [et al] // British Journal of Ophthalmology. — 1977. — № 61. — P. 531—534.

4. Olthoff, C. M. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension. An evidence-based review / C. M. Olthoff [et al] // Ophthalmology. — 2005. — № 11. — P. 953—961.

РЕЗЮМЕ

О. И. Лысенко, А. В. Малышев

Возможности понижения медикаментозной нагрузки на глаз и опыт применения препарата «Глаумакс» в клинике глазных болезней

50 больных глаукомой, использовавших для достижения «давления цели» более двух гипотензивных препаратов, были переведены с помощью седативных средств на монотерапию латанопростом 0,005 %. Такое лечение позволило нормализовать офтальмотонус, улучшить зрительные функции и самочувствие пациентов, сэкономить денежные средства.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, монотерапия.

SUMMARY

O. I. Lysenko, A. V. Malyshev

Possibilities of decreasing of medicament load on the eye and experience in application of Glaumax in the Clinic of Eye Diseases

50 patients with glaucoma who had used more than two hypotensive medicaments for achievement of «target pressure» were transferred by sedative drugs to monotherapy with latanoprost 0.005 %. The treatment allowed: to normalize intraocular pressure, to improve visual functions and health condition of the patients as well as to save money resources.

Key words: open-angle glaucoma, monotherapy.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 615.477.2:612.76

**Ю. А. Безгодков, Г. Д. Дмитриевич,
М. В. Марков, А. Б. Аболин,
Н. М. Нгуен**

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОПРОТЕЗОВ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет

Задача объективной оценки эффективности применения эндопротезов суставов, сравнения их раз-

личных моделей и типоразмеров между собой при подготовке к операции, а также прогнозирование качества работы эндопротеза требует решения ряда специфических вопросов. Одним из них является учет биомеханического взаимодействия в процессе функционирования эндопротеза. В данное понятие вкладывается механизм адаптационного моделирования костной ткани при взаимодействии с эндопротезом. Благодаря его учету появляется возможность оценивать эффективность применения эндопротеза в составе биомеханической системы и сравнивать различные модели имплантатов между собой. Такой подход также обеспечивает условия для создания современной системы автоматизированного проектирования эндопротезов суставов, учитывающей работу эндопротеза в составе биомеханической системы [1].

В настоящей работе за основу взята «Стэнфордская» биомеханическая модель костной адаптации [5],

которая усовершенствована нами и в оригинальном высокотехнологическом математическом и компьютерно-программном виде впервые предложена и применена для подбора оптимального эндопротеза у больных и оценки качества его установки, а также для создания современной системы автоматизированного проектирования эндопротезов.

В основе работы лежит теория адаптации костной ткани [5]. Она позволяет связать стресс и напряжение в кости с работой механизма реконструкции кортикальной костной ткани. Опираясь на положение теории адаптивной эластичности, становится возможным описать адаптационный механизм ремоделирования кости при переходе от одной конфигурации нагрузки к другой, прогнозируя оптимальное строение костной ткани в новых условиях. В основу теории поставлено положение о том, что костная ткань имеет естественное равновесное напряженное состояние. Изменение нагрузки или фактически ненормальное напряженное состояние будет стимулировать костную ткань адаптировать свою структуру таким образом, чтобы восстановить равновесие. При этом величина адаптационного процесса зависит от разности величин равновесного и текущего напряженного состояния. Таким образом, костная ткань является самооптимизирующимся материалом, корректирующим свою трабекулярную архитектуру в соответствии с ориентацией вектора нагрузки и адаптирующей плотность ρ к текущей «эффективной нагрузке» σ_{eff} . Данное определение представляется следующим соотношением:

$$\rho = A \sigma_{\text{eff}}^{\alpha}, \quad (1)$$

где A и α — константы. Эффективная нагрузка определяется по одному из двух критериев: энергии упругой деформации или энергии разрушения. Полученное таким образом количественное прогнозирование изменений в костной архитектуре согласуется с «законом Вольфа» и комбинированными аналитическими и экспериментальными исследованиями, описанными в других работах [6].

Для решения практической задачи прогнозирования оптимального распределения плотности в проксимальной части бедренной кости по введенному ранее критерию необходимо использовать его в комбинации с конечноэлементной моделью. Для этого из работы [4] взято следующее соотношение:

$$\sigma_{\text{eff}}^2 = 2EU, \quad (2)$$

где E — средний модуль эластичности; U — средняя энергия деформации плотности. Взаимосвязь модуля и плотности определяется следующим соотношением:

$$E = c\rho^2, \quad (3)$$

где c — константа. Используя данное соотношение, можно преобразовать формулу (1) следующим образом:

$$\rho = c'U, \quad (4)$$

где c — константа.

В процессе действия механизма адаптации выделяют внутреннее и поверхностное (внешнее) ремоделирование. В первом случае кость меняет свою плотность при выполнении условия непрерывности, адаптируя модуль эластичности согласно следующей формуле:

$$\frac{dE}{dt} = A_{ij}(\epsilon_{ij} - \epsilon_{ij}^0), \quad (5)$$

где E — локальный модуль эластичности; ϵ_{ij} — текущий тензор напряжения; ϵ_{ij}^0 — тензор равновесного напряжения; A_{ij} — матрица реконструктивных коэффициентов. В случае внешнего ремоделирования кость может добавлять или удалять костную или внутрикостную массу, меняя форму в областях с отклонением значения нагрузки от нормальной. Данный процесс описывается следующим уравнением:

$$\frac{dX}{dt} = B_{ij}(\epsilon_{ij} - \epsilon_{ij}^0), \quad (6)$$

где X — характеризующая поверхность координата перпендикулярная к ней; B_{ij} — матрица коэффициентов ремоделирования. Установлено, что между напряжением и скоростью внешнего адаптационного процесса имеется квадратичная зависимость, наличие которой также подтверждается испытаниями теории внешнего ремоделирования на животных, которые показали полное соответствие между экспериментальными и прогнозированными результатами [7].

Компьютерная модель, используемая в системе, базируется на использовании конечноэлементной модели в связке с альтернативной формулировкой адаптивной теории эластичности. Реализация адаптивной теории содержит ряд отличий от приведенных выше формулировок. Первым отличием является использование для обратного контроля не тензора напряжения, а внутренней энергии напряжения выраженной как:

$$U = \frac{1}{2} \epsilon_{ij} \sigma_{ij}, \quad (7)$$

где ϵ_{ij} — локальный тензор напряжения; σ_{ij} — локальный тензор деформаций. Разница между текущим значением U и специфичным гомеостатическим значением определяет движущую силу адаптационной активности. Вторым отличием является описание зависимости адаптационной активности от U не в виде линейного отношения, а правила «ленивой» кости. Согласно ему, есть некоторый пороговый уровень минимальной и максимальной нагрузки, превышение которого вызывает адаптационный эффект (рис. 1).

Локальное значение $U_n(x,t)$ является гомеостатическим значением, где t — время, а x — координата. Когда $U > (1+s)U_n$ или $U < (1-s)U_n$, начинается

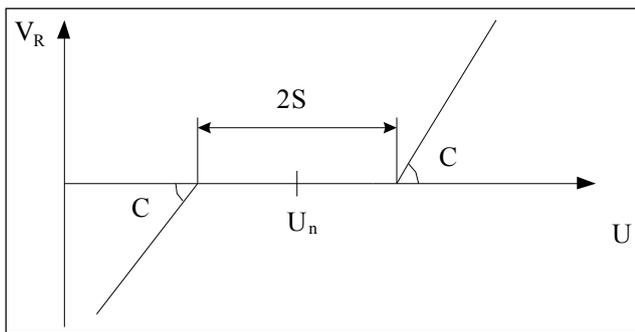


Рис. 1. График действия механизма адаптации

работать адаптационный эффект. Здесь s – пороговый уровень, заданный как доля от U_n , C – константа, задающая скорость адаптационного процесса. Отсюда для внутреннего ремоделирования костной ткани можно записать:

$$\frac{dE}{dt} = \begin{cases} C_e(U - (1+s)U_n), & U > (1+s)U_n \\ 0, & (1-s)U_n < U < (1+s)U_n \\ C_e(U - (1-s)U_n), & U > (1-s)U_n \end{cases}, \quad (8)$$

где E – модуль эластичности в текущей точке. Схожая формула используется и для внешнего ремоделирования, где dX/dt – приращение координаты по оси, перпендикулярной к плоскости ткани. В случае, когда $s = 0$, мы имеем для внутреннего ремоделирования:

$$\frac{dE}{dt} = C_e(U - U_n), \quad (9)$$

а для внешнего:

$$\frac{dX}{dt} = C_x(U - U_n). \quad (10)$$

Для определения геометрических и плотностных изменений при адаптации ремоделируемые величины интегрируются, используя явную схему Эйлера с постоянным шагом Δt . Отсюда, при внутренней адаптации изменения модуля эластичности на каждом шаге, при $s = 0$ имеем:

$$\Delta E^i = E^i(t + \Delta t) - E^i(t) = \Delta t C_e \{U^i(t) - U_n^i\}, 1 \leq i \leq n, \quad (11)$$

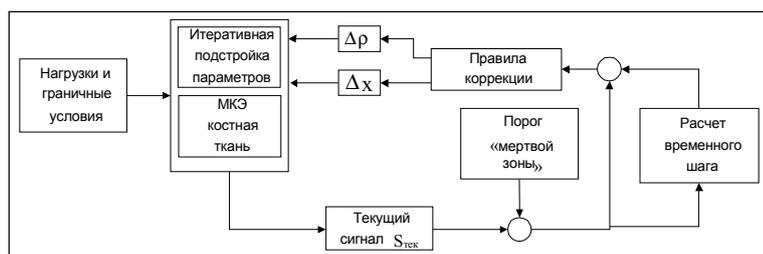


Рис. 2. Итерационная схема адаптационного процесса костной ткани

где n – число элементов. Для коррекции положения внешних точек поверхности костной ткани на каждом шаге, полагая $s = 0$, получим:

$$\Delta X^j = X^j(t + \Delta t) - X^j(t) = \Delta t C_x \{U^j(t) - U_n^j\}, 1 \leq j \leq n, \quad (12)$$

где m – число перемещаемых точек поверхности. Если $s \neq 0$, то используются формулы, схожие с выражением для внутреннего ремоделирования. Константы C_x и C_e определяют величину коррекции. Так как их величины неизвестны, берутся произвольные значения, поскольку интерес составляет лишь относительная величина процесса адаптации. Однако для гарантии сходимости итерационного процесса временной шаг должен быть необходимо мал. Эта проблема решается эмпирическим подбором значений $\Delta t C_e$ и $\Delta t C_x$ после пробного запуска каждого случая, подбирается такое значение шага, чтобы ΔE (или ΔX) на первом шаге составляли 10–20% от текущего значения, где $|U - U_n|$ – наибольшее значение. В этом случае практически всегда достигается монотонная сходимость. Однако стоит заметить, что сходимость зависит от модели и не гарантируется для всех случаев.

Общее выражение, отражающее величину резорбции костной ткани, вызванную процессом адаптации, представляется следующим образом:

$$m_r(b) = \frac{1}{M} \int_{\Omega} g(S(b, X)) \rho(X) dX, \quad (13)$$

где $m_r(b)$ – доля разрушенной костной ткани; b – вектор параметров; M – исходная масса кости; Ω – исходный объем кости; X – пространственные координаты; $\rho(X)$ – плотность кости в заданной точке; $g(S(b; x))$ – функция резорбции; для $S < (1 - \tau) S_{ref}$, $g(S) = 1$, иначе $g(S) = 0$; τ – порог чувствительности; S – локальная энергия напряженности на единицу массы костной ткани после эндопротезирования, S_{ref} – локальная энергия напряженности на единицу массы костной ткани перед эндопротезированием.

Процедура адаптации, используя метод конечных элементов, рассчитывает напряжение в костной ткани при данных нагрузках, после чего производится коррекция плотности и формы тех участков, уровень внутренней энергии напряжения которых выходит за границы заданного интервала. Итерационный цикл продолжается до тех пор, пока

все участки костной ткани не будут подстроены под действующую нагрузку (рис. 2).

В качестве примера эффективности биомеханической оценки применения различных моделей эндопротезов на основе анализа процесса адаптации костной ткани приводим следующее клиническое наблюдение. Пациенту Х., 45 лет, с диспластическим коксартрозом 3-й ст. в процессе стандартной предоперацион-

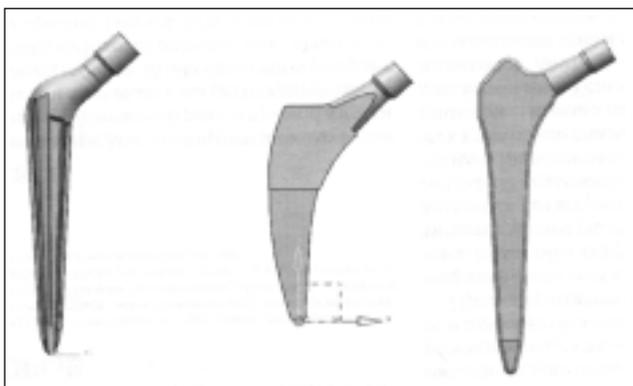


Рис. 3. Вид моделей бедренных компонентов эндопротезов: 1 – «Wagner»; 2 – «FitMore»; 3 – «Alloclassic»

ной подготовки предложено использование одного из следующих видов бедренных компонентов соответствующего типоразмера: «Alloclassic_SLO_Stem_s7_ccd121», «FitMoreHipStem_s7», «Wagner_16». Для обоснованного выбора бедренного компонента эндопротеза проведена их биомеханическая оценка. В ходе решения данной клинической задачи построены конечноэлементная индивидуальная модель бедренной кости и три модели бедренных компонентов эндопротезов (рис. 3) со следующими параметрами. Кортикальная костная ткань: плотность – $1,85 \cdot 10^{-6}$ кг/мм³, модуль Юнга – $2 \cdot 10^7$ мН/мм², коэффициент Пуассона – 0,330. Трабекулярная костная ткань: плотность – $9 \cdot 10^{-7}$ кг/мм³, модуль Юнга – $2 \cdot 10^5$ мН/мм², коэффициент Пуассона – 0,340. Бедренный компонент эндопротеза: плотность – $7,829 \cdot 10^{-6}$ кг/мм³, модуль Юнга – $20,69 \cdot 10^7$ мН/мм², коэффициент Пуассона – 0,288. Нагрузка статическая под углом 16° к вертикальной оси – 3000Н. Ограничения – дистальная часть кости жестко за-

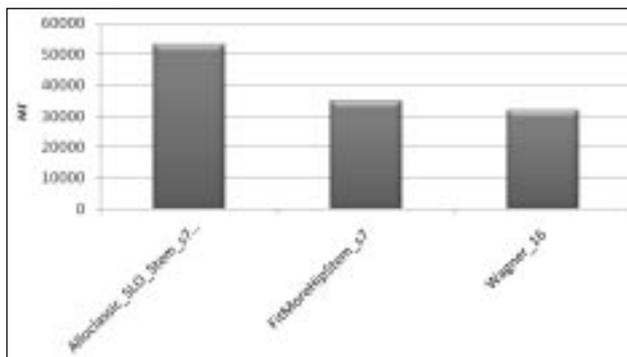


Рис. 4. Сравнительные графики отклонения напряжений в бедренной кости после применения каждого из эндопротезов относительно напряжений в интактной кости

реплена. Порог функции адаптации $s = 12,5\%$. Равновесная плотность энергии деформации – $5,03 \cdot 10^{-6}$ МПа. Временной шаг – 1 день. Количество циклов адаптации – 1000. Скорость адаптации – 0,02.

На основе этих моделей построены три конечноэлементные биомеханические системы «бедренная кость – эндопротез». Для каждой биомеханической системы проведена процедура адаптации.

На первом этапе эксперимента для каждой системы «кость – эндопротез» получены гистограммы перераспределения нагрузки в бедренной кости после установки эндопротеза. Как было показано выше, данный фактор является отправной точкой в действии механизма адаптации. Чем сильнее выражено начальное перераспределение нагрузки после установки эндопротеза и чем более неравномерным оно является, тем сильнее действует последующий механизм адаптации и тем больше изменяется костная структура. На рис. 4 приведены

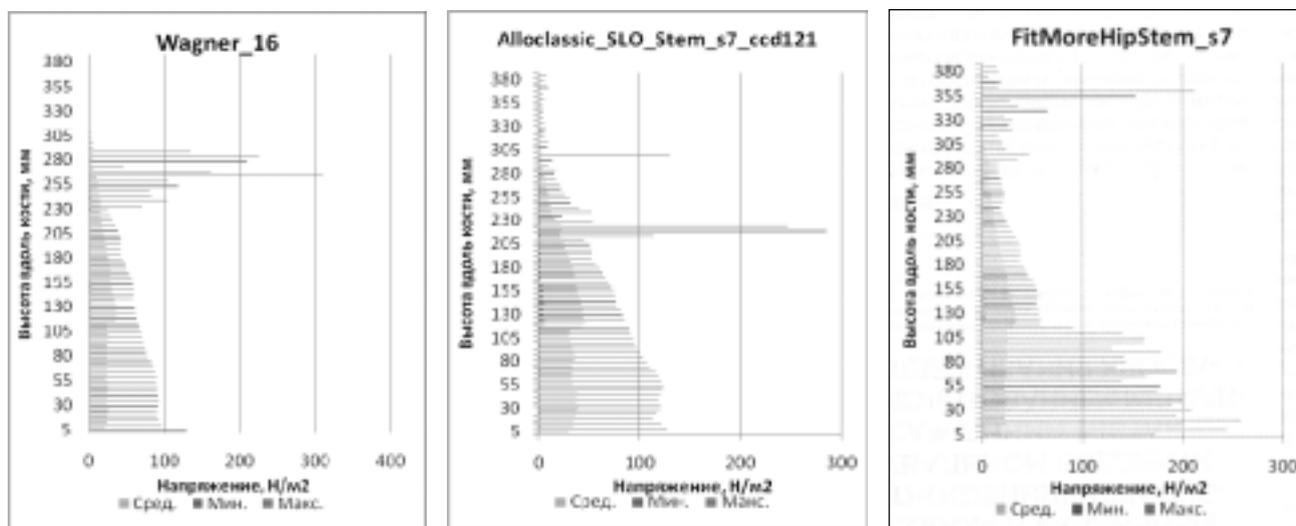


Рис. 5. Резорбция бедренной кости после установки эндопротезов в миллиграммах за 1000 дней условных циклов дневной нагрузки

данные по максимальному, минимальному и среднему отклонению напряжений в срезах бедренной кости, взятых с шагом 5 мм. Как видно из графиков, наиболее критичными местами системы с точки зрения перераспределения нагрузки являются верхняя и нижняя граница крепления эндопротеза. Здесь происходят наибольшие всплески резорбции кости, что согласуется с теоретическими и экспериментальными данными [2, 3]. Таким образом, при неправильном подборе эндопротеза возникает угроза перелома кости у нижней границы крепления эндопротеза, либо разрушения соединения в верхней части крепления вследствие резорбции костной ткани вдоль границы «кость — эндопротез».

На втором этапе эксперимента каждая система «кость — эндопротез» прошла процедуру адаптации, в результате чего получена величина резорбции костной ткани в случае применения каждого из представленных эндопротезов. Результаты моделирования показаны на рис. 5. Наиболее оптимальным для применения в данном случае оказался «Wagner_16». Наблюдение за пациентом в течение трех лет после операции подтвердило правильность выбора эндопротеза.

Таким образом, применение программного модуля адаптации костной ткани в системе комплексного биомеханического анализа позволяет проводить оценку эффективности применения того или иного эндопротеза, а также сравнивать схожие конструкции между собой. Такой подход, основанный на применении достижений биомеханики, может быть эффективным в проектировании современных прогрессивных конструкций эндопротезов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алешкевич, П.А.* Исследования и разработка системы автоматизированного проектирования механических изделий медицинской техники: автореф. дис. ... канд. тех. наук / П.А.Алешкевич // — СПб., 2006. — 16с
2. *Безгодков, Ю.А.* Оптимизация эндопротезирования тазобедренного сустава на основании медико-технической оценки различных видов эндопротезов: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Ю.А. Безгодков // — СПб., 1999. — 32 с.

3. *Безгодков, Ю.А.* Обоснование оптимального положения вертлужного компонента эндопротеза тазобедренного сустава / Ю.А.Безгодков, Т.Н.Воронцова, И.Р.Абуалькаас // Ученые записки. — 2004. — Т. X. — №1. — С.18-21.

4. *Carter, D.R.* The behavior of bone as a two-phase porous structure / D.R.Carter, W.C.Hayes // J. bone jt. surg. — 1977. — №59-A. — P. 954—962.

5. *Cowin, S.C.* Bone remodeling I: theory of adaptive elasticity / S.C.Cowin, D.H.Hegedus // J. elasticity. — 1976. — №3. — P. 313-326.

6. *Hayes, W.S.* Toward a quantitative formulation of Wolff's law in trabecular bone / W.S.Hayes, B.Snyder // Mechanical properties of bone. — 1981. — №45. — P. 43-69.

7. *Mow, V.C.* Basic orthopaedic biomechanics and mechanobiology / V.C.Mow, R.Huiskes. Lippincott: Williams & Wilkins, 2005. — 720 p.

РЕЗЮМЕ

Ю. А. Безгодков, Г. Д. Дмитриевич, М. В. Марков, А. Б. Аболин, Н. М. Нгуен

Современный подход к биомеханической оценке эффективности применения эндопротезов

В работе за основу взята «Стэнфордская» биомеханическая модель костной адаптации, которая усовершенствована нами и в оригинальном современном математическом и компьютерно-программном виде впервые предложена и применена для подбора оптимального эндопротеза у больных и оценки качества его установки. Также предложено применение модели костной адаптации для создания современной системы автоматизированного проектирования эндопротезов.

Ключевые слова: эндопротезирование, биомеханика, адаптация.

SUMMARY

Yu. A. Bezgodkov, G. D. Dmitrevitch, M. V. Markov, A. B. Abolin, N. M. Nguen

Up-to-date approach to biomechanical assessment of the endoprosthesis efficiency

«Stanford» biomechanical model of bone remodeling was taken as the basis for this work. It has been improved by the authors and now is presented as an original modern mathematical and computer-programmed model for selection of the optimal endoprosthesis for the patient, and for assessment of the quality of its implantation. Besides the authors offer to use the model of bone adaptation for development of a contemporary system of automated creation of endoprostheses.

Key words: endoprosthesis, biomechanics, adaptation.

© Л. Е. Петрова, Т. У. Кузьминых, Е. В. Михальченко, 2012 г.
УДК 618.5-089.888.61:618.4

**Л. Е. Петрова, Т. У. Кузьминых,
Е. В. Михальченко**

ОСОБЫЕ СЛУЧАИ РОДОВ ПРИ НАЛИЧИИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
имени Д. О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Резкий рост частоты кесарева сечения за последние десятилетия, как известно, не сопровождается значительным снижением перинатальных потерь и является одним из факторов ухудшения здоровья женщин репродуктивного возраста. До сих пор остается неразрешенной проблема — оптимизация родоразрешения женщин с рубцом на матке с целью снижения частоты повторного кесарева сечения. Такие вопросы, как естественные роды с рубцом на матке после кесарева сечения при двойне, тазовом предлежании плода, крупном плоде и самопроизвольные роды после двух и более операций кесарева сечения, являются дискуссионными [1, 3].

Большинство отечественных авторов придерживаются мнения, что рубец на матке после двух и более кесаревых сечений является абсолютным показанием для повторной плановой операции, иначе «новшества» напоминают опасный клинический эксперимент [9]. Считается, что у женщин после повторного кесарева сечения заживление раны на матке происходит в основном вторичным натяжением вследствие латентно протекающего воспалительного процесса в раннем послеоперационном периоде, с формированием неполноценного рубца с преобладанием в нем соединительной ткани [5]. Иссечение рубца на матке при повторном кесаревом сечении, по мнению В. И. Краснопольского с соавт. (2005), является обязательной манипуляцией. Диагноз «два (три) рубца на матке после операции кесарева сечения» или «рубец на матке после двух (трех) кесаревых сечений» отражает акушерскую ситуацию при настоящей беременности и принципиально меняет тактику врача. Если в первом случае методом родоразрешения должна быть только повторная операция, то во втором возможны самопроизвольные роды [4].

Американское общество акушеров-гинекологов (1988) считает допустимым самопроизвольные роды после двух кесаревых сечений и опасными при большем количестве операций. В англоязычных публикациях отмечается высокая вероятность

(71–74 %) самопроизвольных родов с рубцом на матке после двух и более кесаревых сечений [11, 13]. Абсолютный риск осложнений при таких родах невысок. Уровни материнской и детской заболеваемости при самостоятельных родах после двух кесаревых сечений сравним с повторным плановым кесаревым сечением: вероятность гистерэктомии — 0,4 против 0,63 %, гемотрансфузии — 1,68 против 1,67 %, гнойно-септической заболеваемости — 6,03 против 6,39 % соответственно [13]. Однако риск разрыва матки возрастает в 2–2,2 раза (1,59 против 0,72 %) [11] и 2,9 раза (0,56 против 0,19 %) [13]. В то же время М. В. Landon et al. (2006) не нашли достоверного повышенного риска разрыва матки при сравнении двух групп — самопроизвольных родов после двух и более кесаревых сечений и самостоятельных родов после одной операции кесарева сечения (0,9 и 0,7 % соответственно) [12]. Кроме того, А. G. Cahill et al. (2010) считают, что количество кесаревых сечений в анамнезе не увеличивает риск осложнений при попытке самопроизвольных родов. Результаты крупного многоцентрового исследования с участием 24 860 женщин в 1926–2000 гг. показали, что женщины с тремя и более кесаревыми сечениями имеют схожий шанс родить самостоятельно, чем с одним-двумя кесаревыми сечениями в анамнезе (79,8 и 75,5 % соответственно). При этом не наблюдается повышения осложнений, таких как разрыв матки и связанное с этим травма мочевого пузыря, кишечника, повреждение маточных артерий, гемотрансфузии и др. [15]. В настоящее время наличие трех и более рубцов на матке является противопоказанием к естественным родам [10, 14, 16].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен ретроспективный анализ 28 случаев ведения беременности и родов у женщин с рубцом на матке после двух (трех) операций кесарева сечения, родоразрешенных через естественные родовые пути в родильном доме № 16 Санкт-Петербурга за 11 лет — с 1997 по 2006 гг. и за 2010 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех рассматриваемых случаях имел место рубец после поперечного разреза матки в нижнем ее сегменте: в 27 случаях (97 %) отмечался рубец на матке после 2-х операций кесарева сечения, а в 1 (3 %) — после 3-х кесаревых сечений. Ретроспективный анализ показал, что рубец на матке после 2-х операций малого кесарева сечения по медицинским и социальным показаниям был у 2-х пациенток. Рубец после кесарева сечения и малого кесарева сечения — у 13 пациенток, рубец после 2-х кесаревых сечений — у 13 женщин. В случае рубца на матке после 3-х кесаревых сечений — это

Таблица 1

Особенности репродуктивной функции беременных с рубцом на матке после двух (трех) операций кесарева сечения

Показатель	Рубец после 2-х операций кесарева сечения (n = 28)	
	M±m	min+max
Возраст (лет)	28,3±4,2	19+36
Индекс массы тела	26,6±4,4	21,1+39,8
Количество беременностей	4,6±1,5	3+7
Паритет родов	2,8±1,0	1+6
Количество беременностей до первого кесарева сечения	0,4±0,8	0+3
Количество беременностей после первого кесарева сечения	2,2±1,2	1+5

2 рубца после кесарева сечения и 1 рубец после малого кесарева сечения. Определить анамнестически, проводилось ли иссечение рубца на матке при повторной операции кесарева сечения, не представлялось возможным из-за отсутствия информации об особенностях оперативной техники.

Прогноз предстоящих родов после предыдущего кесарева сечения определяется морфофункциональным состоянием сформировавшегося рубца на матке. Анализ анамнестических данных показал, что среди родов через естественные родовые пути при наличии рубца на матке после двух (трех) операций кесарева сечения имелись факторы риска, указывающие на возможное развитие несостоятельности рубца (выскабливания полости матки, послеоперационные осложнения, короткий межгестационный интервал ≤ 1 год, индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), что несколько противоречит общепринятым понятиям.

Все женщины были молодого возраста, до 30 лет (табл. 1). Среди них отмечался высокий уровень гинекологической заболеваемости. Не имели никаких гинекологических заболеваний всего 4 пациентки. Чаще отмечались инфекционно-воспалительные заболевания половых органов, в том числе инфекции, передаваемые половым путем; 1 случай мио-

мы матки; 2 случая оперативного вмешательства на придатках — сальпинголизис лапароскопическим способом и удаление трубы при внематочной беременности в интервале между 2-мя операциями кесарева сечения. Почти у каждой четвертой женщины были указания на выскабливание полости матки после артифициальных и самопроизвольных абортов. У 2-х женщин после двух оперативных родоразрешений отмечалось ос-

ложненное течение аборта — криминальное вмешательство и эндометрит.

Подавляющее большинство женщин имели беременности как до первого кесарева сечения, так и после него. Интерес представляет факт наличия родов через естественные родовые пути почти у каждой третьей женщины с рубцом на матке после двух операций кесарева сечения (табл. 2). До первого оперативного родоразрешения у 4-х женщин в анамнезе были самопроизвольные роды, из них у одной пациентки было трое естественных родов, а после двух оперативных родоразрешений последующие 6-е роды проведены через естественные родовые пути. Еще у 2-х пациенток естественные роды были между двумя операциями кесарева сечения и у 2-х — после второй операции кесарева сечения, и это были уже повторные роды через естественные родовые пути с интервалом между ними в 1 год. Эти особенности анамнеза согласуются с мнением ряда авторов о том, что наличие естественных родов в анамнезе, особенно после оперативного родоразрешения, являются прогностическими критериями успешного родоразрешения через естественные родовые пути [4], во-первых; а во-вторых, самостоятельные роды с рубцом на матке являются критерием состоятельности рубца [2].

До сих пор не существует единого мнения о том, зависит ли состояние рубца на матке от временного промежутка между операцией и последующей беременностью. Известно, что восстановление морфофункциональной полноценности миометрия после кесарева сечения поперечным разрезом в нижнем сегменте матки происходит в течение 1 — 2 лет после операции [2, 4, 8]. С течением времени в соединительной ткани и сосудах вслед за повреждением начинают прогрессировать склеротические процессы [8]. Ретроспективный анализ показал, что имеет место

Таблица 2

Исходы беременностей у женщин с рубцом на матке после двух операций кесарева сечения

Исход беременности	Рубец после 2-х операций кесарева сечения (n = 28)	
	абс.	%
Исходы беременности до первой операции кесарева сечения		
Искусственный аборт	4	14,3
Роды через естественные родовые пути	4	14,3
Самопроизвольный аборт	1	3,6
Исходы беременности между первой и второй операциями кесарева сечения		
Искусственный аборт	5	17,9
Роды через естественные родовые пути	2	7,1
Самопроизвольный аборт	2	7,1
Исходы беременности после второй операции кесарева сечения		
Искусственный аборт	5	17,9
Роды через естественные родовые пути	2	7,1
Самопроизвольный аборт	2	7,1

большой временной диапазон как в давности первого рубца (от 4 до 17 лет), так и второго рубца (от 1 до 14 лет), а также и в интервале между операциями (от 1 до 16 лет). Можно предположить, что межгестационный интервал не оказывает существенного влияния на тканевую состав рубца, что согласуется с результатами исследований ряда авторов [3].

Показания, послужившие основанием для производства кесарева сечения, имеют немаловажное значение для суждения о состоянии рубца и попытке прогнозирования исхода самопроизвольных родов у женщин с оперированной маткой. Считается, что прогноз благоприятный, если кесарево сечение выполнено по преходящим показаниям (повторяемость которых не обязательна) [4], а кесарево сечение, выполненное при несформировавшемся нижнем сегменте матки, является причиной несостоятельности рубца в последующих родах.

Как видно из данных табл. 3, первая операция кесарева сечения почти в половине случаев была выполнена на малом сроке, до 28 недель беременности, по медицинским и социальным показаниям. В остальных случаях — по преходящим показаниям, таким как гипоксия плода, гестоз, слабость родовой деятельности и др. Показанием к повторному оперативному родоразрешению послужил рубец на матке после первого кесарева сечения в 26 случаях, из них в 6 — по рубцу после малого кесарева сечения. Результаты нашего исследования совпадают с данными Р. И. Габидуллиной с соавт. (2002) о том, что лучшие результаты формирования состоятельного рубца на матке отмечаются после кесарева сечения, выполненного на малом сроке беременности [2].

Гнойно-септические осложнения в раннем послеоперационном периоде после кесарева сечения чаще всего являются причиной формирования частичной или полной несостоятельности рубца на матке. Проведенный анализ показал, что в 5 случаях (17,9%) встречались следующие послеоперационные осложнения: тяжелая постгеморрагическая анемия (2 случая), длительное лихорадочное состояние (1 случай), маточное кровотечение в послеоперационном периоде с выскабливанием полости матки (2 случая). По мнению В. И. Краснопольского и соавт. (2005), своевременная и адекватная терапия гнойно-септических пос-

Таблица 3
Показания к предыдущим операциям кесарева сечения у женщин с рубцом на матке после двух (трех) оперативных вмешательств (n=28)

Показания	1-е кесарево сечение		2-е кесарево сечение	
	абс.	%	абс.	%
Экстрагенитальная патология	1	3,6	–	–
По рубцу на матке после малого кесарева сечения	13	46,4	5+1*	17,9
Гипоксия плода	2	7,1	1	3,6
Слабость родовой деятельности	3	10,7	1	3,6
Клинически узкий таз	1	3,6	–	–
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	3	10,7	1	3,6
Гестоз	3	10,7	–	–
По рубцу	–	–	20	71,4
Нет данных	2	7,1	–	–

* – учитывается один случай родов, когда 3-е кесарево сечение было выполнено при сроке 24 недели беременности.

леоперационных осложнений (даже эндометрита) приводит к быстрой ликвидации воспалительного процесса и не оказывает существенного влияния на объем и степень выраженности соединительной ткани в зоне рубца, что позволяет проводить роды через естественные родовые пути [4].

В 67,9% случаев женщины поступали в экстренном порядке с уже развившейся родовой деятельностью (4 роженицы в латентной фазе и 15 — на разных этапах активной фазы родов). Остальные пациентки поступили в отделение патологии беременности с акушерской и соматической патологией. Каждая третья женщина была не обследована, не посещала женскую консультацию, либо было всего 1 — 2 явки.

Основные характеристики родов представлены в табл. 4. Оценку состояние рубца на матке проводили на основании анализа данных анамнеза, физического обследования (оценка общего статуса, жалоб, пальпации области послеоперационного рубца через переднюю брюшную стенку, данных влагалищного исследования) и результатов ультразвукового исследования. Ретроспективный анализ показал, что у 60% пациенток, поступивших на отделение патологии беременности, отмечалась недостаточная готовность мягких родовых путей

Таблица 4
Основные характеристики родов через естественные родовые пути с рубцом на матке после двух (трех) операций кесарева сечения

Показатель	Рубец после 2-х операций кесарева сечения (n=28)	
	M±m	min+max
Срок гестации при поступлении (недель)	38,1±2,3	32,5+41,5
Срок гестации к моменту родов (недель)	38,4±2,0	33,5+41,5
Продолжительность дородового койко-дня (сутки)	1,5±3,3	0+11
Продолжительность родов (час)	5,9±1,9	2,3+11,8
Кровопотеря в родах (мл)	233,9±54,5	100+350
Вес плода (г)	3074,5±555,5	2040+3990
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин	7,1±1,6	5+8
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин	8,1±1,7	6+9

к родам. «Зрелая» шейка матки или ее созревание к родам указывают на функциональную состоятельность нижнего сегмента матки при наличии рубца [7]. Этими важными клиническими критериями состоятельности рубца на матке после кесарева сечения руководствуются при прогнозировании родоразрешения через естественные родовые пути [6]. На фоне проводимой традиционной подготовки к родам (спазмолитиками, β -адреномиметиками) при доношенном сроке беременности, а также на фоне лечения угрозы преждевременных родов происходило созревание шейки матки и развитие спонтанной родовой деятельности. Эхографическая диагностика состояния рубца на матке проводилась в 53,6 % случаев. Толщина нижнего сегмента матки в области предполагаемого рубца составляла 3–5 мм, эхографических признаков несостоятельности рубца (истончения на всем протяжении, наличие «ниш», экзогенных включений) не было выявлено. Благоприятное расположение плаценты по задней стенке матки преобладало в 50 % случаев по сравнению с локализацией плаценты по передней стенке — 41,7 %.

Все роды были в переднем виде затылочного предлежания. В 78,8 % случаев роды были срочные. В каждом третьем случае родов (35,7 %) спонтанная родовая деятельность осложнилась несвоевременным излитием околоплодных вод. Быстрый темп родов отмечался в 17,9 % случаев. В каждом четвертом случае (21,4 %) имела место угрожающая гипоксия плода (примесь мекония в околоплодных водах) и в 7,1 % случаев — хроническая плацентарная недостаточность и задержка развития плода. В одном случае было проведено родовозбуждение с амниотомией ввиду отказа женщины от планового оперативного родоразрешения при наличии рубца на матке после малого кесарева сечения и кесарева сечения в анамнезе.

Вес плодов от 2000 до 2500 г был в 6 случаях; от 2500 до 3000 г — в 5 случаях; от 3000 до 3500 г — в 10 случаях; от 3500 до 3990 г — в 7 случаях. Максимальный вес плода при рождении 3990 г был у женщины с рубцом на матке после трех операций кесарева сечения (давность рубцов — 12, 10 и 3 года, первые двое родов путем операции кесарева сечения крупными плодами, третий рубец после малого кесарева сечения). Практически все новорожденные родились в удовлетворительном состоянии. В одном случае новорожденный появился на свет в состоянии асфиксии средней степени тяжести с оценкой по шкале Апгар 5–6 баллов у необследованной пациентки с хронической медикаментозной интоксикацией, поступившей в учреждение в конце первого периода родов. Был 1 случай интранатальной гибели плода в связи со множественными пороками развития, несовместимыми с жизнью. В этом случае роды были предоставлены течению

через естественные родовые пути ввиду отсутствия клинических и эхографических признаков несостоятельности рубца на матке. Во всех случаях родов проводилось контрольное ручное обследование полости матки: в 60,7 % область предполагаемого рубца на матке пальпаторно не определялась, в 39,3 % рубец определялся в виде «ниши», а в 1 случае — в виде двух параллельных «ниш». Послеродовый период протекал без осложнений.

ВЫВОДЫ

Таким образом, клиническая практика показывает, что роды через естественные родовые пути с рубцом на матке после двух и более операций кесарева сечения возможны с благоприятным исходом для матери и плода. Можно согласиться с мнением ряда отечественных авторов, что при состоятельном рубце на матке после двух операций кесарева сечения и наличии высокой мотивации в ограниченной популяции роды могут проводиться через естественные родовые пути.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: учеб. для мед. вузов / Э.К. Айламазян [и др.]. — СПб.: СпецЛит, 2010. — С. 379–382.
2. Клинико-морфологические параллели в оценке состояния рубца на матке после кесарева сечения / Р. И. Габидулина [и др.] // Казанский мед. журн. — 2002. — Т. 83. — № 6. — С. 424–429.
3. Крамарский, В. А. Основные факторы риска развития неполноценного рубца на матке после кесарева сечения / В. А. Крамарский, Л. И. Машакевич, В. Н. Дудакова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2003. — Т. 3. — № 2. — С. 37–39.
4. Краснополяский, В. И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В. И. Краснополяский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова. — М.: Миклош, 2005. — 160 с.
5. Оценочные критерии качества заживления раны на матке после кесарева сечения / В. А. Крамарский [и др.] // Акушерство и гинекол. — 2003. — № 3. — С. 29–31.
6. Петрова, Л. Е. Опыт работы по ведению беременности и родов с рубцом на матке в родильном доме № 16 Санкт-Петербурга (с 1997 по 2006 год) / Л. Е. Петрова // Журн. акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX. — № 3. — С. 33–43.
7. Погорелова, А. Б. Беременность и роды у женщин, перенесших кесарево сечение в регионе высокого паритета: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Б. Погорелова. — Ташкент, 1990. — 33 с.
8. Слепых, А. С. Абдоминальное родоразрешение / А. С. Слепых. — Л.: Медицина, 1986. — 190 с.
9. Чернуха, Е. А. Родовой блок: рук-во для врачей / Е. А. Чернуха. — М.: Триада-Х, 2005. — С. 524–544.
10. Guise, J. M. Evidence-based vaginal birth after Caesarean section / J. M. Guise, J. Hashima, P. Osterweil // Best Prac. Clin. Obstet Gynecol. — 2005. — Vol. 19. — P. 117–130.
11. Obstetric outcomes in women with two prior cesarean deliveries: is vaginal birth after cesarean delivery a viable option? / G. A. Macones [et al] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192. — № 4. — P. 1223–1228.
12. Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery / M. B. Landon [et al] // Obstet Gynecol. — 2006. — Vol. 108. — № 1. — P. 12–20.

13. *Tahseen, S.* Vaginal birth after two caesarean section (VBAC-2) a systematic review with meta-analysis of success rate and repeat (third) caesarean section / *S. Tahseen, M. Griffiths* // *BJOG*. — 2010. — Vol. 117. — № 1. — P. 5–19.

14. *Turner, M.* Uterine rupture / *M. Turner* // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 69–79.

15. Vaginal birth after caesarean for women with three or more prior caesareans: assessing safety and success / *A. G. Cahill* [et al] // *BJOG*. — 2010. — Vol. 117. — № 4. — P. 422–427.

16. Vaginal birth after two previous c-section: obstetricians-gynaecologists opinions and practice patterns / *M. Doret* [et al] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2010. — Vol. 23. — № 12. — P. 1487–1492.

РЕЗЮМЕ

Л. Е. Петрова, Т. У. Кузьминых, Е. В. Михальченко

Особые случаи родов при наличии рубца на матке после операции кесарева сечения

Описан анализ 28 особых случаев родов через естественные родовые пути с рубцом на матке после кесарева сечения, произошедших в родильном доме № 16 Санкт-Петербурга за 1997–2006 и за 2010 гг. К таким случаям относились естественные роды с рубцом на матке после двух или

трех кесаревых сечений в анамнезе. В целом роды протекали без существенных материнских осложнений. Не отмечалось увеличения ранней неонатальной заболеваемости и смертности. Попытка родов с рубцом на матке после кесарева сечения через естественные родовые пути может быть безопасной альтернативой оперативному родоразрешению в ограниченной популяции.

Ключевые слова: естественные роды, кесарево сечение, два или три рубца на матке.

SUMMARY

L. E. Petrova, T. U. Kuzminykh, E. V. Mykhalchenko

Special cases of vaginal delivery after cesarean section

The article describes 28 special cases of vaginal delivery after cesarean section in Maternity House № 16 of Saint-Petersburg during 1997–2006 and 2010. The special cases included vaginal delivery after two to three cesarean sections in the case history. There were no significant maternal complications in the cases described. The early neonatal morbidity and mortality were not increased. A trial of labor after prior cesarean delivery may be a safe alternative to cesarean section in limited population.

Key words: vaginal delivery after caesarian section, two or three uterine scars.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.831:615.849.19]-092.4

**О. В. Острейко, С. В. Можаяев,
М. А. Шевцов, А. С. Поживил**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРСТИ- ЦИАЛЬНОЙ ТЕРМОДЕСТРУК- ЦИИ МОЗГА ЛАЗЕРНЫМ ИЗ- ЛУЧЕНИЕМ ИНФРАКРАСНОГО СПЕКТРА КАК МАЛОИНВА- ЗИВНОГО СПОСОБА СТЕРЕО- ТАКСИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ МИШЕНИ

Кафедра неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и внедрение малоинвазивных хирургических лечебных методик характеризуют особенность развития современной нейрохирургии. Одной из таких методик является термодеструкция патологического очага в мозге. В качестве эффективного и точно дозируемого источника тепла у этих больных применяется лазерное излучение инфракрасного диапазона. Подача лазерной энергии

к мишени в мозге через тонкое светоптическое волокно обеспечивает малоинвазивность хирургического вмешательства и позволяет осуществлять точность наведения на мишень. Эффективность лазерного излучения, проникающего в мозг, объясняется поглощением молекулами-хромофорами световой энергии, которая превращается в тепло и вызывает нагревание тканей. Одним из важных преимуществ применения лазера именно в инфракрасном диапазоне является небольшое рассеивание пучка света по сравнению с другими спектрами. Преимуществом выбранного спектра излучения стал также высокий коэффициент поглощения водой лазерной энергии, что позволяет значительно увеличить преобразование ее в тепло. Данный факт позволил использовать для термодеструкции мишени в мозге относительно небольшую мощность излучателя [5]. Все вышеизложенное позволило выбрать диодный лазер с длиной волны 970 нм.

Цель данного исследования установить возможности использования лазерного излучения с длиной волны 970 нм для термодеструкции мишени в мозге. В задачи исследования входила разработка методики стереотаксического наведения на мишень в мозге кролика, отработка методики и режимов лазерного излучения для разрушения мишени в мозге, оценка безопасности методики, выявление возможных осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 20 кроликах со средним весом 3,5 кг, доставленных из питомника Рап-

полово. Операции проводили в операционной ЦНИЛ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Источником лазерной энергии был хирургический диодный лазер мощностью 10 Вт с длиной волны 970 нм и изменяемыми техническими характеристиками лазерного воздействия: мощность, экспозиция и режим излучения. Лазер произведен ООО «Милон», Санкт-Петербург.

Для выполнения операций использовали скелето-топические ориентиры черепа кролика, а также данные атласа его мозга. На основании расчетов, выполненных с использованием атласа, была построена схема-модель планируемой зоны лазерной термодеструкции в мозге животного.

Методика операции: в асептических условиях под внутривенным наркозом осуществляли фиксацию головы кролика в рамке стереотаксического аппарата. Проводили линейный разрез кожи длиной 3 см в проекции сагиттального шва. Края раны разводили в стороны и подшивали. Ориентируясь на расположение сагиттального и лямбдовидного швов, определяли место расположения фрезевого отверстия. Его локализация находилась 5 мм кзади от *bregma* и 4,5 мм латеральнее сагиттального шва.

С одной или двух сторон насверливали фрезевое отверстие диаметром 3 мм. Воздействие лазерным излучением проводили через кварцевое световолокно диаметром 400 мкм, которое фиксировали к активной части стереотаксического аппарата и вводили через фрезевое отверстие в мозговую мишень. У всей группы животных этой мишенью был зрительный бугор с глубиной погружения световолокна 8 мм от поверхности черепа.

Облучение мозговой мишени предполагало воздействие различным количеством доставляемой к мишени энергии лазерного излучения. Но при этом каждое количество доставляемой энергии достигалось при разной мощности и экспозиции лазерного луча. После лазерного воздействия световолокно удаляли из раны, трепанационное окно закрывали воском, рану герметично ушивали, обрабатывали йодом и на швы насыпали антисептик. В виварии в послеоперационном периоде животным вводили внутримышечно дексаметазон в дозе 250 мкг ежедневно в течение 2–3-х суток.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью лазерного воздействия был локальный нагрев мозговой мишени животного до развития некроза. Одной из важных целей исследования был подбор режима работы лазера, позволивший разрушить мишень в нужном объеме и в то же время избежать осложнений со стороны мозга. Этими осложнениями были кровоизлияния в зоне оперативного вмешательства и выраженный отек мозга. Данные осложнения возникли у 4 живот-

ных и привели к их гибели на 2–7-е сутки после операции.

Режимы лазерного воздействия на мозг животных подбирались таким образом, чтобы количество доставляемой энергии к мишени находилось в пределах от 2 до 150 Дж. Энергия излучения, подаваемая к мишени, рассчитывалась по формуле $E = tP$, где t – время (с), P – мощность (Вт).

Как показали исследования, энергия в 2 Дж не вызывала адекватного нагрева мозговой мишени и при макроскопическом изучении видимые изменения в этой области отсутствовали. Напротив, использование энергии в 150 Дж, особенно при большой мощности излучения, сопровождалось развитием осложнений, приводивших к гибели животного.

Через 2–4 недели животных выводили из эксперимента. Исследования области воздействия лазерного излучения позволили представить следующую информацию. Во всех наблюдениях было хорошее заживление мягких тканей в зоне введения кварцевого световолокна, не было случаев ликвореи или нагноений раны. Также отсутствовали изменения на поверхности мозга и со стороны корковых сосудов.

При рассечении мозга в зоне воздействия лазера обнаруживали полость округлой или овальной формы, без напряжения, заполненную ликвором. Важным обстоятельством оказалось наличие очень четкой и достаточно тонкой границы между образовавшейся полостью и неизменным мозгом. Второй особенностью была сохранность структуры мозга, окружающего ликворную полость, его упруго-эластических свойств. Этот факт дает основание утверждать об относительной безопасности методики и малой выраженности реакции мозга на воздействие лазера. Дополнительным подтверждением этому является сохранность животных при наличии относительно большой, для размера мозга кролика, полости в результате термодеструкции. Максимальные размеры полости составили 12×12×14 мм, при общей длине мозга кролика не превышающей 40 мм. В послеоперационном периоде мы не наблюдали развития у животных эпилептических припадков, парезов мышц. Все животные сохраняли активность, чистоту шерсти, самостоятельно пили воду, принимали корм.

При осмотре поверхности мозга мы наблюдали провисание коры над полостью термодеструкции, при сохранности ее макроструктуры и корковых сосудов.

Объем полости термодеструкции. Объем полости рассчитывался в мм³ как объем эллипсоида по формуле К. Ericson и S. Nakanson (1981):

$$V = p(abc):6,$$

где a , b , c – длина, ширина и высота ликворной полости соответственно [6].

Объем полости варьировал от 92 до 314 мм³ и прямо пропорционально зависел как от количества подаваемой энергии, так и от мощности лазерного излучения.

Осложнения, обусловленные лазерной термодеструкцией. Лазерное воздействие сопровождалось развитием осложнений, обусловленных различными этиологическими причинами. Осложнения, приводившие к гибели животных, мы наблюдали в самом начале экспериментального исследования при отработке режимов лазерного излучения и количества энергии, подаваемой к мозговой мишени. Быстрый разогрев мозга в непосредственной близости от оптоволокну до высоких температур, сопровождался его карбонизацией (обугливанием), интенсивным (взрывным) испарением прилегающей ткани, и был причиной возникновения внутримозговых кровотечений, исходом которых была гибель животных. Вследствие этого мы отказались от использования мощности лазерного излучения выше 5 Вт.

Для предотвращения карбонизации мозга у кончика оптоволокну нами был разработан способ, который позволил исключить обугливание ткани и применить его в клинической практике. Установленные ограничения в количестве энергии 40–80 Дж, мощности излучения позволили исключить представленные осложнения и гибель кроликов.

Лазерная термодеструкция является современным малоинвазивным способом, с помощью которого возможно разрушить мишень в мозге. Стереотаксическое наведение на мишень придает этому хирургическому лечению исключительную точность. В данной работе, в отличие от работы А. И. Козеля [1], Р. W. Asher [4] использована большая мощность лазерного излучения, что позволило в 2–3 раза уменьшить количество подаваемой энергии и сократить время воздействия лазерного луча на мишень. Подобранные нами режимы и способ лазерного воздействия позволили, наряду с расширением размеров области термодеструкции (во фронтальной плоскости – на 20 %, в сагиттальной – до 27 %), сохранить безопасность метода.

Результаты исследования по использованию лазерной энергии в инфракрасном диапазоне с длиной волны 970 нм показали, что лазерное излучение обладает эффективным термодеструктивным воздействием на мозговую мишень, расположенную на различной глубине. Точно нацеленное воздействие лазерного луча приводит к нагреванию ткани и коагуляционному некрозу патологического очага в мозге. Несложные расчеты, основанные на выборе мощности и экспозиции излучения, позволяют планировать объем зоны деструкции мишени. Такой малоинвазивный способ лазерной интерстициальной термодеструкции применим для разрушения опухолей головного мозга.

Объем полости некроза после термодеструкции в зависимости от мощности, экспозиции и количества лазерной энергии

Режим лазера	Энергия (Дж)	Объем полости (мм ³)
2 Вт 20 с	40	91,6
2 Вт 40 с	80	282,6
5 Вт 8 с	40	188,4
5 Вт 16 с	80	314,0

Портативные размеры, хорошая возможность регулирования мощности лазерного излучения, продолжительности воздействия лазерного луча, а в некоторых случаях и режима подачи лазерной энергии обуславливают определенные удобства применения лазерной энергии для термодеструкции мишени в мозге.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козель, А. И. Метод лазерной интерстициальной термотерапии в лечении внутримозговых опухолей / А. И. Козель [и др.] // Известия Челябин. Науч. центра. Спец. вып. (25). – 2004. – С. 50–53.
2. Неворотин, А. И. Введение в лазерную хирургию: учеб. пособие / А. И. Неворотин. – СПб.: СпецЛит, 2000. – С. 174.
3. Розуменко, В. Д. Лазерная термодеструкция глиом головного мозга различной степени анаплазии: хирургические аспекты и послеоперационная реабилитация / В. Д. Розуменко [и др.] // Применение лазеров в медицине и биологии // Материалы XVII междунар. конф. – 2002. – С. 8–9.
4. Asher, D. W. Interstitial thermotherapy of central brain tumors with Nd – YAG laser under real-time monitoring by: MRI / D. W. Asher, F. Justich, O. Schrottner // J. Cl. Laser Med. Surg. – 1991. – № 2. – P. 79–83.
5. Atsumi, H. Novel laser system and laser irradiation method reduced the risk of carbonization during laser interstitial thermotherapy: Assessed by MR temperature measurement / H. Atsumi [et al] // Laser Surg. Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 108–117.
6. Erikson, K. Computed Tomography of epidural haematomas: Association with intracranial lesions and clinical correlation / K. Erikson, Hakanson // Acta Radiol. – 1981. – № 22 (5). – P. 513–519.
7. Kangasniemi, M. Thermal of canine cerebral tumors using a 980 nm diode laser with MR temperature-sensitive imagine feedback / M. Kangasniemi [et al] // Laser in Surg. and Med. – 2004. – Vol. 35. – P. 41–50.
8. Koul, L. Refractive indices of water and ice in the 0.65 – 2.5 mm spectral range / L. Koul, D. Labrie, P. Chylek // Applied optics. – 1993. – Vol. 32. – P. 3531–3540.
9. Sakai, T. Interstitial laser thermia in neurosurgery / T. Sakai, J. Fujishima, K. Sugiyama // Proceedings 8th Congr. Intern. Soc. for Laser Surg. and Medic. Taipei. – 1991. – P. 871–876.
10. Bettag, M. Stereotactic laser therapy in cerebral gliomas / M. Bettag [et al] // Acta Neurochir. Suppl. – 1991. – Vol. 52. – P. 81–83.
11. Kahn, T. Preliminary experience with the application of gadolinium-DTPA before MR imaging-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors / T. Kahn [et al] // Jor. Magn. Reson. Imag. – 1997. – Vol. 7. – P. 226–229.
12. Tracz, R. A. Magnetic resonance imaging of interstitial laser photocoagulation in brain / R. A. Tracz [et al] // Laser in Surg. and Med. – 1992. – Vol. 12. – P. 165–173.

РЕЗЮМЕ

*О. В. Острейко, С. В. Можаяев, М. А. Шевцов,
А. С. Поживил*

Экспериментальное исследование интерстициальной термодеструкции мозга лазерным излучением инфракрасного спектра как малоинвазивного способа стереотаксического разрушения мишени

Рассматривается малоинвазивный способ разрушения мишени в мозге с помощью термодеструкции инфракрасным лазером. Объем полости вследствие термодеструкции варьировал от 92 до 314 мм³ и прямо пропорционально зависел как от количества подаваемой энергии, так и от мощности лазерного излучения. Использование инфракрасного лазера 980 нм, стереотаксический аппарат позволяют планировать наведение и объем деструкции мишени. Такой малоинвазивный способ лазерной интерстициальной термодеструкции может быть применим для разрушения опухолей головного мозга.

Ключевые слова: инфракрасный лазер, стереотаксическая термодеструкция мозга.

SUMMARY

*O. V. Ostreiko, S. V. Mojaev, M. A. Shevtsov,
A. S. Pojivil*

Experimental interstitial brain thermodestruction by laser radiation of infrared spectrum as a minimally invasive method of stereotactic target ablation

The paper presents infrared laser thermodestruction as a minimally invasive method of target destruction in the brain. The volume of the cavity in the rabbit brain as a result of thermoablation varied from 92 to 314 mm³ and was directly proportional to the quantity of energy and power of laser radiation. Application of a 980 nm infrared laser and of stereotaxis facilitate to point the volume of target ablation. This minimally invasive procedure of laser thermodestruction could be used for brain tumor eradication.

Key words: infrared laser, stereotactic brain thermodestruction.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.89-008.19:616-056.257

**И. Б. Зуева, К. И. Моносова,
Е. Л. Санец, Н. В. Морошкина,
Е. Р. Баранцевич**

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени
В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Новые демографические тенденции современного мира, связанные с увеличением продолжительности жизни, придают особую актуальность проблеме когнитивных нарушений (КН) [3].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний все чаще признаются играющими важную роль в развитии КН и деменции [8]. МС включает в себя пять сердечно-сосудистых факторов риска. К ним относятся абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия [5]. Генез взаимосвязи между МС и когнитивными функциями остается неясным [4, 9].

В диагностике КН традиционно используются нейропсихологические методы исследования. Однако в последние годы все большее внимание уделяется методикам, объективизирующим информацию о когнитивных расстройствах. Вызванными потенциалами называются биоэлектрические сиг-

налы, которые появляются с постоянными временными интервалами после определенных внешних воздействий. Основным методом выделения эндогенных событий, значительно продвинувших анализ когнитивных процессов, является исследование когнитивного потенциала Р300, в реализации которого у человека активное участие принимают височно-лимбические и стволово-ретикулярные структуры [1]. Р300 — только часть сложного потенциала, возникающего в модели направленного внимания при выполнении когнитивной задачи [1]. Существенными преимуществами данной методики являются объективизация получаемых данных, а также возможность выявлять ранние КН. Данный метод полезен не только для диагностики когнитивной дисфункции, но также и для проведения дифференциальной диагностики между КН, деменцией и функциональными расстройствами, в том числе депрессией [1]. Однако в основном данная методика широко применяется в неврологической практике у пациентов со значимой патологией [1]. Широкая распространенность, высокая социальная значимость и ограниченные возможности терапии делают чрезвычайно актуальной проблему ранней диагностики когнитивных расстройств у пациентов с МС. В связи с этим было проведено данное исследование.

Цель исследования: оценить когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем больным проводилось клиническое обследование с исследованием антропометрических показателей (окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), окружность шеи (ОШ), индекса массы тела (ИМТ)). Осуществлялся забор крови для определе-

ния уровня глюкозы плазмы и показателей липидного спектра с помощью реактивов фирмы *Abbott* (Германия) на биохимическом анализаторе (производство ARCHITECT C8000, Германия). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле:

$$\text{масса тела/рост}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

В исследование были включены 178 пациентов с МС.

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульце. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS). Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат теста CFQ < 1 оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, результат CFQ > 1 – как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций.

Количественная оценка когнитивных функций определялась методом КВП с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0» с применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде $M \pm SD$. При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного тестирования было выявлено, что все пациенты с МС разделились на две группы – с и без КН. В группе с КН MMSE был достоверно ниже по сравнению с таковым в группе без КН ($26,78 \pm 2,13$ и $27,92 \pm 1,98$ балла, $p < 0,01$) (табл. 1).

В группе с КН пациенты предъявляли жалобы на нарушения памяти ($1,27 \pm 0,36$ и $0,98 \pm 0,24$ балла, $p < 0,01$). Результаты теста «рисования часов» достоверно не отличались в обеих группах ($8,98 \pm 0,91$ и $9,84 \pm 0,97$ балла, $p > 0,05$). По данным опросника FAB, результаты которого позволяют выявить деменцию, обусловленную поражением лобных долей и подкорковых структур, достоверных различий в обеих группах получено не было ($16,5 \pm 0,83$ и $16,8 \pm 0,92$ балла, $p > 0,05$). Отсутствие достоверных различий в тесте «рисования часов» и FAB-тесте

может свидетельствовать о том, что оба они в основном направлены на выявление у пациентов деменции и при легких когнитивных расстройствах результаты данных тестов значимо не меняются.

В группе с КН отмечалось снижение как краткосрочной ($5,78 \pm 1,31$ и $7,15 \pm 1,06$ балла, $p < 0,01$), так и долгосрочной ($113,61 \pm 14,09$ и $120,73 \pm 14,18$ балла, $p < 0,01$) памяти, снижалась быстрота реакции и способность концентрировать внимание ($215,21 \pm 24,04$ и $181,15 \pm 23,95$ балла, $p < 0,01$) по сравнению с пациентами без когнитивных расстройств. В группе больных с МС и когнитивным дефицитом отмечались нарушения нейродинамического характера: снижение числа названных слов в пробе на категориальные (животные) ($14,19 \pm 2,58$ и $16,07 \pm 2,46$ балла, $p > 0,05$) и на литеральные ассоциации (слова на «С») ($11,21 \pm 1,91$ и $14,01 \pm 1,77$ балла, $p < 0,01$), что указывает на нарушение семантической памяти по сравнению с группой без КН. Снижение и литеральных и категориальных ассоциаций свидетельствует о легких КН (ЛКН) и нехарактерно для болезни Альцгеймера, где в основном отмечается преимущественное снижение числа слов в пробе на категориальные ассоциации.

В обследованных группах проводилась комплексная оценка параметров показателей гемодинамики, данных антропометрии. Такие показатели, как ОТ ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,001$), были достоверно выше в группе пациентов с МС и КН. Группы были сопо-

Таблица 1
Результаты когнитивного тестирования в обследованных группах

Показатель	МС с Н (n=98)	МС без Н (n=80)
MMSE, баллы	26,78±2,13 *	27,92±1,98
Часы, баллы	8,98±0,91	9,84±0,97
CFQ, баллы	1,27±0,36*	0,98±0,24
10 слов, баллы	5,78±1,31 *	7,15±1,06
FAB, баллы	16,5±0,83	16,8±0,92
Проба Шульце		
Секунды	215,21± 24,04*	181,15± 23,95
T	9,45± 3,43*	12,69± 2,71
Проба Векслера		
Абс., баллы	61,47±9,39*	68,73±8,09
Корр., баллы	104,68±7,64*	108,87±7,56
Экв., баллы	113,61±14,09*	120,73±14,18
Шифровка, секунды	46,15±9,67*	52,84±8,93
Семантическая беглость		
Животные, баллы	14,19±2,58	16,07±2,46
Сл. на "Б", баллы	10,54±2,31	12,46±3,04
Сл. на "С", баллы	11,21±1,91*	14,01±1,77

Примечание: МС – метаболический синдром; КН – когнитивные нарушения; MMSE (Mini-Mental State Examination) – шкала оценки когнитивной функции; Часы – тест "рисования часов"; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) – самооценка когнитивных ошибок; 10 слов – тест "10 слов по Лурии"; FAB – тест на лобную дисфункцию; Шифровка – способность концентрировать внимание; проба Шульце – тест на быстроту реакции и внимание; проба Векслера – оценка памяти; * – $p < 0,01$ в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений.

Таблица 2
Когнитивные вызванные потенциалы у пациентов
в обследованных группах

Показатель	МС и КН (n=98)	МС без КН (n=80)
ЛП КВП, мс	357,55±16,09*	343,17±18,37
Амплитуда Р300, мкВ	8,2±3,9*	10,2±4,1

Примечание: ЛП КВП – латентный период когнитивного вызванного потенциала; * – $p < 0,01$ в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений.

ставимы по полу, возрасту, уровню артериального давления.

Всем обследованным пациентам проводилась количественная оценка когнитивных функций. В группе пациентов с МС и КН по сравнению с группой без когнитивных расстройств выявлено достоверное повышение латентного периода КВП (ЛП КВП) (357,55±16,09 и 343,17±18,37 мс соответственно, $p < 0,01$) и снижение амплитуды Р300 (8,2±3,9 и 10,2±4,1 мкВ соответственно, $p < 0,01$) (табл. 2). При проведении корреляционного анализа выявлена связь между КВП и ИМТ ($r = 0,72$, $p < 0,01$), ОТ ($r = 0,48$, $p < 0,01$), ОШ ($r = 0,43$, $p < 0,01$). Выявлена ассоциация между КВП и общим холестерином (ОХС) ($r = 0,30$, $p < 0,01$), уровнем глюкозы в сыворотке крови ($r = 0,31$, $p < 0,01$). Выявлена зависимость между ЛП КВП и уровнем диастолического артериального давления ($r = 0,51$, $p < 0,01$).

При сопоставлении данных тестирования и результатов количественной оценки когнитивных функций была выявлена тесная взаимосвязь. С увеличением ЛП КВП снижался результат теста MMSE ($r = -0,31$, $p < 0,01$), теста «рисование часов» ($r = -0,24$, $p < 0,01$), теста Векслера ($r = -0,34$, $p < 0,01$), теста «10 слов по Лурии» ($r = -0,35$, $p < 0,01$), FAB-теста ($r = -0,32$, $p < 0,01$) и увеличивался результат теста «Шульте» ($r = 0,48$, $p < 0,01$). При появлении у пациентов жалоб на нарушение памяти отмечалось увеличение продолжительности КВП ($r = 0,44$, $p < 0,01$) и снижение амплитуды Р300 ($r = -0,37$, $p < 0,01$).

Распространенность МС в общей популяции довольно высока и колеблется от 14 до 24 % [6]. При этом частота МС, как и степень когнитивной дисфункции, увеличивается с возрастом. Связь показателей когнитивных функций с МС оценивалась в ряде исследований [4]. В нашем исследовании не у всех пациентов с МС отмечалось снижение когнитивных функций по данным нейропсихологических тестов. Полученные результаты могут быть обусловлены, с одной стороны, тем, что у пациентов с МС и КН был больше ИМТ, ОТ; с другой стороны, из возможных механизмов развития когнитивной дисфункции при МС, кроме абдоминального ожирения, воспаления, развития инсулинорезистентности, микро- и макрососудистого поражения, обсуждается и генетическая предрасположенность [10].

КВП, если рассматривать его в целом, представляет собой сложный потенциал, возникающий

в парадигме направленного внимания и отражающий процесс отбора целевого стимула [1]. Ранние компоненты КВП, отражающие сенсорную часть, связанную с физическими параметрами стимула, обусловлены активацией специализированных систем приема и обработки информации. Для клинической части данной методики наибольшее значение имеет этап, связанный с окончательной идентификацией стимула, требующей сравнения его с образцом в памяти и принятия решения в отношении связанного с ним действия (игнорирование, запоминание, оговоренное инструкцией действие) [1]. С этими событиями и связан собственно потенциал Р300, причем процессам направленного внимания и кратковременной памяти придается особое значение.

Р300 регистрируются в гиппокампе, различных подкорковых образованиях. Однако амплитудные, а также временные параметры Р300 не связаны лишь с одним качеством или свойством центральной нервной системы (ЦНС), функцией отдельной структуры головного мозга или ограниченного региона. Они отражают организацию целого комплекса механизмов переработки информации в ЦНС в обеспечении различных форм когнитивной и перцептивно-моторной деятельности человека. Генерация Р300 осуществляется через сложное пространственно-временное взаимодействие коры, таламических и гиппокампальных структур. Удлинение ЛП КВП на 20 – 58 мс высоко коррелирует с показателями нейропсихологических тестов, степенью расширения желудочков, тяжестью перивентрикулярного лейкоареоза при компьютерной томографии, но не с количеством инфарктных очагов в головном мозге [2]. Такие результаты были получены в ряде работ, однако в исследования включались пациенты, перенесшие инсульт.

Гипоталамус, таламус, лобная кора головного мозга рассматриваются исследователями как возможная зона генерации КВП [1]. Эти структуры важны для процессов обучения и памяти [7]. При сопоставлении данных тестирования и результатов количественной оценки когнитивных функций была выявлена тесная взаимосвязь. С увеличением ЛП КВП снижался результат теста MMSE ($r = -0,31$, $p < 0,01$), теста Векслера ($r = -0,34$, $p < 0,01$), теста «10 слов по Лурии» ($r = -0,35$, $p < 0,01$) и увеличивался результат теста «Шульте» ($r = 0,48$, $p < 0,01$). Чрезвычайно интересным представляется то, что уже при появлении у пациентов жалоб на нарушение памяти отмечалось увеличение продолжительности КВП ($r = 0,44$, $p < 0,01$) и снижение амплитуды Р300 ($r = -0,37$, $p < 0,01$).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с МС и ЛКН в результате проведенного нейропсихологического тестирования вы-

явлено снижение общей и отдельных когнитивных функций.

2. Изменение P300 является объективным и ранним признаком когнитивных расстройств у пациентов с МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеев, С. А. Применение метода эндогенных связанных с событиями потенциалов мозга P300 для исследования когнитивных функций в норме и клинической практике / С. А. Гордеев // Физиология человека. — 2007. — № 2. — С. 121–133.

2. Мартынов, А. И. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией / А. И. Мартынов [и др.] // Клин. мед. — 2000. — № 6. — С. 11–15.

3. Cacciato, F. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population / F. Cacciato [et al] // J. Hypertension. — 2002. — Vol. 15. — P. 135–142.

4. Dik, M. G. Contribution of MS components to cognition in older individuals / M. G. Dik [et al] // Diabetes Care. — 2007. — № 30. — P. 2655–2660.

5. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // Jama. — 2001. — 285. — P. 2486–2497.

6. Ford, E. Prevalence of the Memetabolic syndrome among US Adults / E. Ford, W. Giles, W. Dietz // JAMA. — 2002. — № 287. — P. 356–359.

7. Henon, H. Poststroke dementia / H. Henon, F. Pasquier, D. Leys // Cerebrovasc. Dis. — 2006. — № 22. — P. 61–70.

8. Kivipelto, M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study / M. Kivipelto // Bmj. — 2001. — № 322. — P. 1447–1451.

9. Komulainen, P. MS and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women / P. Komulainen [et al] // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2007. — № 23. — P. 29–34.

10. Yaffe, K. MS and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? / K. Yaffe // Alzheimer. Dis. Assoc. Disord. — 2007. — № 21. — P. 167–171.

РЕЗЮМЕ

И. Б. Зуева, К. И. Моносова, Е. Л. Санец,
Н. В. Морошкина, Е. Р. Баранцевич

Когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом

Целью исследования было оценить когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом. Проведенное исследование показало, что анализ когнитивного вызванного потенциала является информативным методом, дополняющим клиничко-нейропсихологическое исследование в диагностике когнитивных расстройств у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, когнитивные нарушения, когнитивный вызванный потенциал.

SUMMARY

I. B. Zueva, K. I. Monosova, E. L. Sanec,
N. V. Moroshkina, E. R. Baranzevich

Cognitive function among patients with metabolic syndrome

The goal of this study was assessment of the cognitive function among patients with metabolic syndrome (MS). The conducted study showed that analysis of the evoked cognitive potential was an informative method in the clinico-neuropsychological examination in the patients with MS.

Key words: metabolic syndrome, cognitive dysfunction, evoked cognitive potential.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616-001.4-08

**С. Ф. Антонов, Е. Д. Смирнова,
Б. А. Парамонов, И. Л. Потокин,
Г. Н. Сигаев, Д. Ю. Андреев,
Е. Ш. Нугаев**

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТИНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ РАНО-ЗАЖИВЛЯЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

ГНИИ Особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург; НИИ гриппа РАН, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Клеточные культуры могут применяться для оценки биосовместимости материалов, что является чрез-

вычайно полезным в процессе разработки новых перевязочных материалов и раневых покрытий [1].

Одним из наиболее ценных и перспективных продуктов для создания биотехнологических изделий (раневых покрытий) является хитин и его производные [1–3]. Сам по себе хитин (ХН) использовать в качестве компонента раневого покрытия довольно сложно, что связано с его плохой растворимостью [3, 4]. В связи с этим появляются довольно сложные технологии его перевода в растворимую форму и затем «обратного перевода» в исходное состояние. Производное хитина — хитозан (ХЗН) — широко используется в медицине, в том числе для создания средств местного лечения ран. Этому способствуют следующие свойства хитозана: он хорошо совместим со многими водорастворимыми лекарственными веществами, может использоваться для пролонгации выхода лекарственных веществ. Установлено, что хитозан и его производные могут стимулировать рост тканей на раневой поверхности при использовании их в со-

ставе раневых покрытий. Производные хитина имеют структурные характеристики, подобные глюкозаминам кожи, и могут служить подложкой для роста кератиноцитов и фибробластов, а также для создания тканезамещающих комплексов («дермального эквивалента»). Относительно новым направлением в создании раневых покрытий является применение производного хитозана — дибутирилхитина (ДБХН) [3, 4]. Использование дибутирилхитина позволяет наносить и иммобилизовать на поверхности пленочного покрытия «Фолидерм» лекарственные вещества, плохо растворимые в воде. Такой подход позволяет создать на поверхности раневого покрытия достаточно высокую, терапевтическую концентрацию этих лекарственных веществ. С другой стороны, любое изменение химического состава так называемого «контактного» слоя раневого покрытия влияет на его свойства — на его «биологическую активность» и способность влиять на течение раневого процесса. В связи с этим объективная оценка свойств раневых покрытий и отдельных его компонентов (слоев) является весьма актуальной задачей. Для решения материаловедческих задач такого рода могут использоваться культивируемые *in vitro* клетки кожи.

Целью исследования является изучить влияние производных хитина, нанесенных на поверхность раневого покрытия «Фолидерм» на пролиферацию фибробластов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве подложки использовали известное раневое покрытие «Фолидерм», представляющее собой трековую мембрану из полиэтилентерефталата (лавсан), имеющую множественные сквозные поры субмикронного размера. На поверхность пленки наносили водно-спиртовую смесь производных хитозана и осуществляли лиофильную сушку, после чего выполняли радиационную стерилизацию покрытий. Часть образцов лавсановой пленки с нанесенным на него покрытием ДБХН подвергли специальной обработке, которая позволила «обратить» нанесенный ДБХН в хитин. Образцы поместили в нагретый до $+90^{\circ}\text{C}$ 5%-й раствор едкого натра в воде. Время выдержки составило 15 мин. Далее покрытия вынули из щелочи и несколько раз промыли в дистиллированной воде до удаления следов щелочи. Согласно литературным данным при данной обработке приблизительно треть ДБХН обращается в исходный хитин.

Для оценки биосовместимости и токсических свойств получаемых композиций использовали эмбриональные фибробласты человека (ФЛЭЧ), полученные в Институте гриппа РАН. Источником получения ФЛЭЧ является абортный материал — эмбрионы 8 — 12 недель. Кусочки эмбрионов помещали в транспортную среду, состоящую из DMEM

с добавлением 5%-й телячьей сыворотки и гентамицина и в охлажденном состоянии ($T = +4 - 8^{\circ}\text{C}$) доставляли в лабораторию. Кусочки эмбрионов промывали в растворе Хенкса и переносили в пробирку с 0,25% раствором трипсина, которую на 16 часов поместили в холодильник при температуре $+4 - 8^{\circ}\text{C}$. Затем эти же кусочки поместили в свежий 0,25% раствор трипсина на магнитную мешалку при $+37^{\circ}\text{C}$ на 30 минут. В результате произошло высвобождение клеток в раствор. Далее производили перемешивание в пипетке взвеси клеток, которую пропускали через нейлоновую марлю. Клетки осаждали центрифугированием при 1000 об./мин и далее засеивали в культуральные флаконы. Культивирование осуществляли в среде DMEM с добавлением 10%-й сыворотки крупного рогатого скота. Чашки Петри с культурой помещали в инкубатор и выдерживали при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 6 — 8 суток. Контроль за состоянием культуры осуществляли посредством наблюдения в инвертированном микроскопе.

Пересев клеток осуществляли после достижения монослоя обработкой 0,125%-м раствором трипсина. Подсчет клеток осуществляли в камере Горяева по общепринятой методике с использованием витального красителя трипанового синего. Клетки для биологических испытаний использовали после 6-го пассажа клеточной культуры. На дно чашки Петри помещали кусочки стерильных раневых покрытий «Фолидерм» с модифицированной поверхностью. После этого осуществляли засеивание фибробласты с концентрацией 50 тыс. клеток в 1 мл. В динамике проводили сравнение интенсивности клеточной пролиферации. Изучали поверхность покрытий с помощью сканирующей микроскопии. Для этого пленки фиксировали в 2,5%-м растворе глутарового альдегида в буферном растворе Хенкса в течение 1 — 2-х часов при $t = +4^{\circ}\text{C}$. После трехкратной промывки дистиллированной водой образцы проводили через спирты восходящей крепости (30, 50, 70, 96, 100%). Затем спирт замещали эфиром и высушивали на воздухе. Высушенные образцы микроносителей с клетками прикрепляли с помощью электропроводящего клея на предметный столик электронного микроскопа и наносили токопроводящее покрытие из золота толщиной около 50 ангстремм методом ионного распыления, после чего высушивали при критической точке на установке Jeol (Япония), напыляли металлами (золотом и медью) на установке вакуумного распыления фирмы Edward (Англия) и исследовали на микроскопах JSM-35 (Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установили, что наилучшим образом пролиферация фибробластов происходит на поверх-

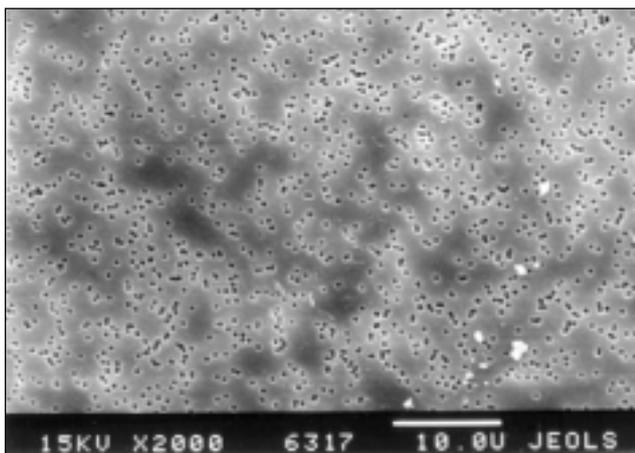


Рис. 1. Электронная микрофотография лавсановой пористой пленки «Фолидерм». Увеличение $\times 2000$. Репер 10 микрон

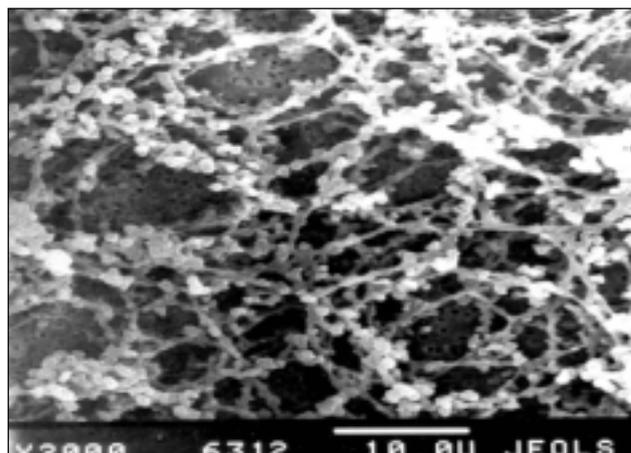


Рис. 2. Электронная микрофотография слоя ДБХН на поверхности лавсановой пористой пленки «Фолидерм». Увеличение $\times 2000$. Репер 10 микрон

ности исходного материала — лавсана, имеющего множественные перфоративные отверстия (рис. 1; 3).

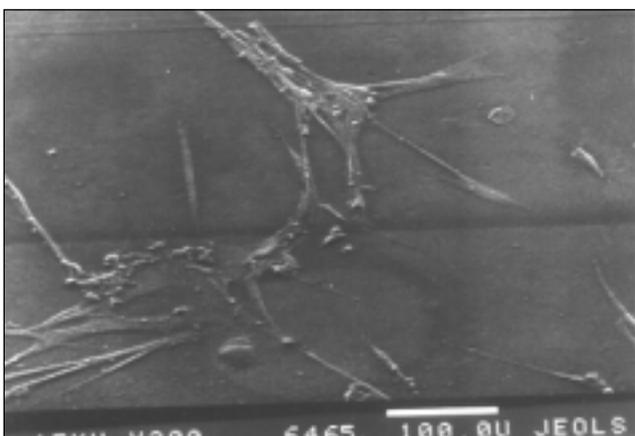
Несколько хуже клетки растут на поверхности пленки, покрытой дибутирилхитином (рис. 2; 3), и еще хуже — в случае покрытия пленки «обращенным хитином».

Изучение плотности клеток на единице площади поверхности показало (таблица), что количество клеток при выращивании их на поверхности лавсана в 2,5 раза превышало таковую пленки, модифицированной обращенным хитином, и в 1,5 раза — в случае обработки пленки дибутирилхитином. При этом морфологическая структура клеток во всех вариантах была не изменена.

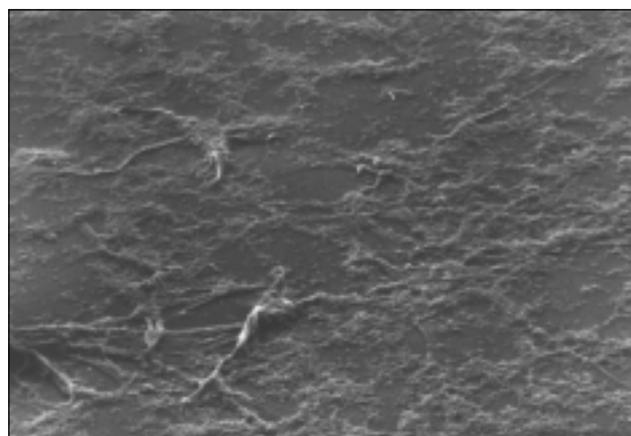
В то же время ДБХН является весьма ценным полимером, на поверхности которого могут быть мобилизованы медикаментозные препараты с различным механизмом действия. Это, в свою очередь, позволяет создать препараты для лечения ран, одно-

временно реализующие самые разнообразные лечебные эффекты. Одним из подходов является нанесение такого рода сложных рецептур на поверхность пленочных раневых покрытий. Другим подходом является разработка аэрозольных препаратов. В настоящее время известно довольно много коммерческих аэрозольных ранозаживляющих препаратов. Такого рода препараты очень удобны для оказания первой медицинской помощи при ожогах и ранах в быту.

В рецептуре аэрозольных препаратов используются как органические, так и водные среды. Недостатком водных композиций является длительное время высыхания на ране. Органические композиции формируют защитный ранозаживляющий слой практически мгновенно. В ряду аэрозольных препаратов материалы на основе дибутирилхитина могут занять достойное место. Это связано как с терапевтическими достоинствами производных хитина, так и с возможностью вклю-



а



б

Рис. 3. Фибробласты на поверхности покрытия «Фолидерм» (а) и в случае обработки пленки дибутирилхитином (б). Увеличение $\times 200$

Эффективность пролиферации клеток на поверхности пленки "Фолдерм", модифицированной различными производными хитина

Варианты используемых подложек для культивирования	Количество клеток на 1 см ²
"Фолдерм"	24,7×103
"Фолдерм", обработанный дибутирилхитином	17,2×103
"Фолдерм", обработанный "обращенным дибутирилхитином"	0,9×103
"Фолдерм", обработанный "обращенным хитином"	–

чения в композицию водонерастворимых лекарственных средств. За счет длительной резорбции такие составы могут оказывать пролонгированное лекарственное действие. Как показал анализ литературы, в настоящее время на рынке нет аэрозольных рецептур, включающих хитин и его производные. Разработка таких аэрозольных препаратов может внести существенный вклад в создание нового поколения ранозаживляющих материалов.

Нами была исследована возможность нанесения композиций, включающих ДБХН, на поверхность неповрежденной кожи. С этой целью был приготовлен модельный раствор, включающий в себя ДБХН – 3%, пластификатор глицерин – 3%, смесь быстровысыхающих органических растворителей.

Состав наносили с помощью устройства для распыления из флакона. Состав с ДБХН наносился в виде вязкой жидкой пленки, быстро подсыхающей по краям. В течение 1 – 2-х минут состав высыхал в пленку, имеющую хорошую адгезию к поверхности кожи. Таким образом, нанесение биоактивного полимерного слоя на основе ДБХН на рану в виде пленки легко осуществимо. Разработка пенящегося состава является более сложной, но выполнимой задачей.

Таким образом, задача получения аэрозольного ранозаживляющего препарата в виде спрея или пены на основе производных хитина является перспективным направлением внедрения этих материалов в лечебную практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Парамонов, Б. А.* Ожоги: рук-во для врачей / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский. – М.: Спецлитература, 2000. – 454 с.
2. *Ravi Kumar, M. N. V.* Chitin and chitosan fibres: An overview on chitin and chitosan applications / M. N. V. Ravi Kumar // *Reactive & Funct. Polym.* – 2000. – № 46. – P. 454.
3. *Szosland, L.* Biological properties of dibutyrylchitin and regenerated chitin Special Highlight: Chitin / L. Szosland [et al] // *Chitosan AGRO Food industry hi-tech.* – 2003. – sept.-oct. – P. 202.
4. *Yalpani, M.* Chitin and Chitosan: Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Applications / M. Yalpani, F. Johnson, L. E. Robinson. – Amsterdam: Elsevier, 1992. – P. 320.

РЕЗЮМЕ

С. Ф. Антонов, Е. Д. Смирнова, Б. А. Парамонов, И. Л. Потокин, Г. Н. Сигаев, Д. Ю. Андреев, Е. Ш. Нугаев

Изучение возможности применения производных хитина для создания ранозаживляющих препаратов

Дибутирилхитин и хитозан являются ценными производными хитина, которые могут стимулировать рост тканей и на поверхности которых могут быть мобилизованы медикаментозные препараты с различным механизмом действия. Ранозаживляющие препараты в виде спрея или пены на основе производных хитина является перспективным направлением в комбустиологии.

Ключевые слова: хитин, хитозан, дибутирилхитин, «Фолдерм», пролиферация клеток.

SUMMARY

S. F. Antonov, E. D. Smirnova, B. A. Paramonov, I. L. Potokin, G. N. Sigaev, D. Yu. Andreev, E. Sh. Nugaeu

Possibility application styding of chitin derivatives for wound healing substances creation

Dibutirilchitin (DBCN) and chitosan are valuable derivatives of chitin that are able to stimulate growth of the tissues. Therefore some medicamentous substances with various mechanisms of action may be activated on their surface. Wound healing substances in the form of a spray or foam on the basis of chitin derivatives are perspective in burn treatment.

Key words: chitin, chitosan, DBCN, «Foliderm», cell proliferation.

© О. Д. Ягмуров, М. Т. Исмаилов, 2012 г.
УДК 616-001-079.6

О. Д. Ягмуров, М. Т. Исмаилов

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РУБЛЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Кафедра судебной медицины и правоведения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Изучению и анализу подвергнуты материалы 112 судебно-медицинских экспертиз (исследований), в ходе которых исследовались рубленые повреждения.

Каждый случай смерти от рубленых повреждений в изученных материалах является убийством и по этой причине имел не только широкий общественный резонанс, но и расследовался в рамках уголовного дела.

В этой связи мы сделали попытку проанализировать материалы судебно-медицинских заключе-

ний (актов) с точки зрения их доказательственной ценности для раскрытия и расследования преступления.

Экспертиза начиналась производством не позднее трех дней после вынесения постановления. В 15 случаях исследование трупа проводилось до назначения экспертизы в связи с возможностью утраты важной доказательной информации.

85 % экспертиз (исследований) выполнены по назначениям следователей прокуратуры (следственного комитета), 15 % — по направлениям органов внутренних дел.

В 93 % ситуаций смерть наступала на месте происшествия и трупы доставлялись в морг в одежде, остальные, после получения травмы попавшие в стационар и позднее погибшие в стационаре, были без одежды.

Во всех изученных случаях исследование одежды фактически не проводилось. Эксперты ограничивались перечислением предметов одежды, снятой с трупа, и указанием на локализацию повреждений. Отсутствие сведений об ориентации длиника повреждения и его длине делало невозможным впоследствии устанавливать возможность причинения повреждений на теле и одежде одним ударом. Решение этого вопроса было допустимо при сопоставлении локализации повреждений и его длиника на одежде и теле погибшего, но эксперты и этой возможностью не пользовались. Поэтому важная диагностическая информация утрачивалась уже на начальной стадии экспертизы трупа.

Наличие посторонних наслоений (следов) на одежде имело место в 24 случаях. Описание этих следов не отвечало требованиям регламентирующих приказов МЗиСР РФ. Как правило, отмечался лишь факт наличия «грязи», «загрязнений», «грунта», «пыли», «крови». Не указывались размеры, точная локализация, количество, форма, взаимное расположение следов (например, крови) между собой и по отношению к повреждению. Отсутствие этой информации не позволяло реконструировать условия нанесения травмы и судить о положении тела пострадавшего непосредственно после начала кровотечения и изменении этого положения. Если на вскрытии трупа присутствовал следователь, он не мог получить важной информации для построения следственных версий.

Фотографирование повреждений одежды не проводилось. На трупе повреждения фотографировались лишь в 52 наблюдениях. Однако при этом во всех случаях были нарушены те или иные правила судебной фотографии: неверно выбран масштаб съемки (слишком малый размер изображения повреждений); неверный ракурс съемки (под углом к поверхности, на которой находилось повреждение, что вело к перспективным искажениям разных участков повреждения); отсутствие масштаб-

ной линейки (что исключало или существенно затрудняло объективное суждение об истинных размерах повреждения), малоконтрастное или гиперконтрастное изображение, не позволявшее рассмотреть частные признаки повреждения; расположение масштабной линейки вдали от повреждения, что нарушало масштабное соответствие фотографируемого объекта (повреждения) и измерительного средства (линейки) и др. Указанные недостатки лишали судебную фотографию ее объективно фиксирующей роли и не позволяли оценить соответствие описания повреждения его изображению, зафиксированному на фотографии.

Локализация повреждения описана во всех заключениях (актах) эксперта. Однако локализация описывалась по-разному. В части случаев эксперты ограничивались указанием на анатомическую область: «На волосистой части головы слева», «В левой теменной области», «На затылке слева» и т. п. В отдельных описаниях дополнительно было измерено расстояние «от ушной раковины», «от правой надбровной дуги» или «правой брови», «от наружного края орбиты». Такие описания локализации должны были затруднить решение ситуационных задач по определению взаимного расположения нападавшего и жертвы, возможности получения повреждения при конкретно предлагаемых следствием обстоятельствах, так как размерные характеристики анатомических образований — ориентиров — не являются стандартными и отличаются у разных людей.

Лишь в 14 заключениях (актах) были указана удаленность повреждения от передней (или задней) срединной линии тела и подошвенной поверхности стоп. В то же время ни разу не было оговорено, от какой точки повреждения проводилось измерение (от центра повреждения, одного или другого его конца). Эти неточности также могли отрицательно повлиять на возможность решения выше приведенных задач.

В 82 случаях описана ориентация длиника повреждения относительно расположения цифр часового циферблата, что является одним из признаков установления взаимного положения поврежденной части тела и травмирующего предмета. Очевидно, что в оставшихся наблюдениях отсутствие этой информации лишало эксперта возможности ответить на приведенные вопросы.

Форма раны описана у всех пострадавших: «веретенообразная», «продолговатая», «линейная». Однако не во всех случаях делалось уточнение о том, была ли таковой форма раны при зиянии или при сведенных краях раны. Сопоставление ран, описанных как «веретенообразные» с фотоснимками этих ран, не подтверждалось, так как «веретенообразная» форма предполагает наличие двух или хотя бы одного удлиненного прямолинейного

концевого участка (форма истинного «веретена»). На фотографиях же раны, отмеченные как «веретенообразные», имели форму неправильного овала с одним или двумя заостренными концами или концами с дополнительными разрывами кожи (возможное действие носка или пятки топора). Поэтому остается предположить, что танатологи не имели представления о реальной форме «веретена» и достаточно рискованно пользовались этим термином, поскольку «веретенообразные» форма является признаком не столько рубленой, сколько резаной раны. Исключения могут составить рубленые раны, образующиеся от сочетанного действия, включающего первичный удар с последующим «протягиванием» лезвия (однако такие повреждения на изученном материале не встретились).

Обозначение раны как «продолговатой» дает лишь самое общее представление о ее форме: о том, что продольный размер раны существенно превышает ее поперечник. По-видимому, для зияющей раны это является вполне достаточной характеристикой.

Описание формы раны как «линейной» нельзя признать точной по отношению к зияющей ране, так как линия (как геометрическая характеристика) имеет только один размер — длину, что никак не соответствует представлению о зияющей ране.

68 раз встретилось описание формы раны как зияющей, так и при сведении ее краев. При последнем варианте форма раны представлена как «линейная», «продолговатая», «линейно-вытянутая». Ни одна из этих характеристик не дает объективного представления об истинной форме раны при сведенных краях. «Продолговатая» форма раны указывает лишь на превалирование размеров ее длинника над другими размерами, т. е. в какой-то мере характеризует относительные размерные параметры раны. Обозначение раны как «вытянуто-линейной» воспринимается либо как неопределенное, либо как тавтология, поскольку в любой линии нет других размеров, кроме ее длины (протяженности), т. е. линия всегда вытянута, независимо от того, какова форма этой линии.

Термин «линейная» (по отношению к ране), на первый взгляд, представляется однозначно понятным, особенно в сопоставлении с прилагаемыми фотоприложениями, так как имеется в виду «прямая линия». Однако в понятие «линейная» могут быть включены, кроме прямой линии, дугообразная, волнистая, зигзагообразная линии и т. п. Поэтому в рассматриваемых материалах судебно-медицинских документов правильно следовало обозначать форму раны при сведенных краях как «прямолинейная».

Размеры раны указывались во всех случаях, при этом в большинстве наблюдений эксперты указывали размеры как зияющих ран, так и после сопос-

тавления их краев, в одной трети — только при зиянии, в одной четверти — только после сопоставления краев. В половине случаев размеры длинников ран при зиянии и при сведенных краях раны совпали, что представляет собой очевидный нонсенс, так как длинник раны со сведенными краями всегда больше длинника той же, но зияющей раны.

Только в 85 % наблюдений эксперты подчеркивали, что края раны сопоставляются без дефекта ткани, в 15 % случаев эта оговорка отсутствовала. Однако при отсутствии такой оговорки теряется дифференциально-диагностический признак, позволяющий отличить рубленую рану от касательной пулевой раны, либо рубленую рану, нанесенную одним ударом, от раны, образовавшейся от нескольких рубящих воздействий.

Края раны описывались как «ровные», «неровные» и «волнистые». Нет оснований считать, что эти термины не соответствовали форме краев раны. При этом следует обратить внимание на диагностическое значение этих терминов. «Ровные» края, в сочетании с другими признаками, могут свидетельствовать об остро заточенном лезвии или остром угле заточки клинка топора, «неровные» края — о затупленном лезвии и более «тупом» угле заточки. Ни в одном случае эти признаки не использованы экспертами при обосновании характеристики травмирующего предмета. Термин «волнистая» в приведенном контексте представляется наименее определенным.

Кровоподтечность краев описана 75 раз, отсутствие кровоподтечности (края «некровоподтечны») отмечены 24 раза, 13 раз наличие или отсутствие кроподтечности в тексте заключения (акта) не приведено, что лишало возможности (и при первичной и, тем более, при дополнительной и повторной экспертизе) судить о размере лезвия и угле заточки топора.

Наличие осаднения приведено в 68 документах, его отсутствие (края «неосаднены») — в 18. Наличие или отсутствие этого признака не было указано во всех остальных заключениях (актах). Отсутствие сведений об этом признаке, как и двух предыдущих, не позволяло составить представление об упомянутых характеристиках клина топора.

Форма углов раны отмечена в 90 % наблюдений: «острые» — 40 %, «один острый», «другой «П»-образный» (или «закругленный») — 55 %.

Наличие двух «острых» концов указывало на действие только лезвия топора, но это обстоятельство в выводах (заключений) ни разу не использовалось. Описание одного из концов раны как «П-образного» или «закругленного» представляется весьма неудачным, так как «закругленная» форма одного из концов является признаком входного конца касательной пулевой раны и без дополнительных оговорок (исчезновение закругленной формы

и отсутствие дефекта конца при сведенных краях раны) исключает рубленый характер исследованного повреждения. «П-образная» форма конца раны предполагает наличие дефекта ткани. Истинность П-образной формы должна быть подтверждена дополнительным описанием этого конца, форма которого может быть обусловлена двумя травмирующими воздействиями рубящего предмета. Между тем, «П-образная» форма может оказаться ложной, в чем легко можно убедиться, рассмотрев форму спорного угла с небольшим увеличением (лупа, стереомикроскоп типа МБС-2, операционный микроскоп и т. п.): в случае, если угол образован действием пятки или носка клина топора он будет обязательно сформирован одним или двумя разрывами ткани. Попутно заметим, что ни в одном случае не указано, что эксперт во время вскрытия пользовался какими-то дополнительными техническими средствами.

Характеристика стенок встретила всего лишь 29 раз. Эксперты обращали внимание на их рельеф (во всех случаях «стенки гладкие») и ориентацию по отношению к поверхности кожи («скошена», «подрыта», «отвесная»). Обе «отвесные» (перпендикулярные к поверхности кожи) стенки свидетельствовали об ударе под прямым углом. «Скошенность» одной и «подрытость» противоположной стенки указывали на действие плоскости клинка топора под углом. Однако ни в одном случае степень «скошенности» («подрытости») стенок не отражена, что исключало возможность определение угла воздействия и решение соответствующих ситуационных задач.

Глубина раны не измерена ни в одном наблюдении, т. е. утрачивался такой признак рубленой раны, как соотношение ее длины, ширины и глубины. Косвенно о глубине раны можно было бы судить о том, что составляет дно раны. Только в 36 случаях было отмечено, что дном раны является кость. Между тем состояние кости или хотя бы надкостницы не было указано, хотя никаких технических трудностей это не представляло, так как достаточно было развести края раны.

Кости в проекции раны были повреждены у 32 погибших. Состояние надкостницы ни разу не было описано. Переломы характеризовались как «трещина», «линейный перелом», «продольно-дырчатый перелом». Во всех случаях была описана длина перелома. Ширина перелома не измерялась, что является недочетом при описании в особенности «продольно-дырчатых переломов». Не описан перелом со стороны внутренней костной пластины (наличие или отсутствие осколков кости, их число и размеры). Описание краев перелома ограничивалось указанием «ровные». Сведений о рельефе стенок перелома ни разу не проведено. Так же нет сведений о характеристиках концов перелома.

Характер повреждений мягких тканей (в основном головного мозга и его оболочек) не приведен, глубина повреждения (мозговой раны) отсутствует.

Таким образом, ни в одном случае не представлено полноценного описания рубленой раны, начиная с повреждения на коже и послойного описания травмированных костей и надлежащих мягких тканей и суставов.

В этом отношении существенно повышается значение результатов лабораторных исследований, в первую очередь, медико-криминалистических.

Медико-криминалистическое исследование проводилось во всех случаях. Объектами исследования были кожа с повреждением и повреждения кости.

При медико-криминалистическом исследовании применялись методы лабораторного наблюдения и описания, бинокулярная микроскопия, наблюдение в отраженных инфракрасных лучах и люминесценции возбужденной, ультрафиолетовыми лучами. Кожные лоскуты обрабатывались по методу А. Н. Ратневского.

Медико-криминалистическим исследованием доказывались рубленый характер повреждения, действие лезвия, носка или пятки клинка топора, их качественные характеристики, угол (направление) действия топора по отношению к кожному лоскуту. Продолжительность медико-криминалистического исследования (от момента вскрытия трупа) составляла от 10 дней до 20 дней.

В ряде случаев проводился рентгеноспектральный флуоресцентный анализ. Объектами исследования была кожа. В ходе исследования выявлялось железо. Предполагаемые орудия травмы не исследовались.

Рентгенография в мягких лучах, выявление и исследование инородных частей в ране не проводились.

Результаты лабораторных исследований приводились в заключениях (актах) экспертов-танатологов в виде цитирования выводов заключений (актов) лабораторных исследований. Исследовательская часть этих документов и раздел обоснования выводов не приводились. Иначе говоря, в заключении (акте) эксперта-танатолога приводились только выводы медицинского криминалиста в декларативной форме, без их обоснования.

Диагноз в заключении эксперта-танатолога строился по патогенетическому принципу с использованием терминологии нозологических форм. Лишь в отдельных случаях в диагнозе не отражались такие последствия рубленых ран, как острая (массивная или обильная) кровопотеря.

Ни в одном диагнозе не были приведены сопутствующие заболевания, хотя в анализируемом материале были пожилые люди, страдающие хроническими заболеваниями системы кровообращения.

Выводы (заключения) строились по схеме ответа на вопросы правоохранительных органов. В актах эксперты ограничивались установлением причины смерти, наличия или отсутствия алкогольной интоксикации.

В выводе о причине смерти эксперты часто лишь указывали основное повреждение, не прибегая к изложению танатогенеза. Иногда указывались основное повреждение и начальные этапы танатогенеза — шок, кровопотеря, однако морфологическое обоснования последних не приводилось.

Выводы о свойствах травмирующего предмета были повторением выводов заключений (актов) медицинских криминалистов. Поскольку выводы медицинского криминалиста в заключении (акте) эксперта-танатолога приводились в декларативной форме, выводы эксперта-танатолога нельзя было считать мотивированными (обоснованными, аргументированными).

Выводы о механизме травматического воздействия сводились к определению места приложения силы и направления удара. Эти выводы были обоснованы. Эксперты-танатологи охотно отвечали на вопрос о возможности причинения повреждений при обстоятельствах, изложенных в постановлении, даже если эти «обстоятельства» ограничивались фразой: «Такого-то числа гр. N. получил удар топором по голове».

В ряде случаев экспертам-танатологам предлагалось ответить на вопрос о возможности причинения рубленых повреждений при обстоятельствах, рассказанных и показанных на допросе или во время следственного эксперимента. В таких ситуациях эксперты-танатологи приводили пространственные тексты протоколов допросов или следственных экспериментов, не проводя никакого анализа этих документов и никакого экспертного резюме по результатам этого анализа. По существу, собственно исследований, направленных на решение поставленного вопроса, не было. В этой ситуации выводы

эксперта воспринимались как сугубо умозрительные, не обоснованные.

Таким образом, квалификационный уровень проанализированных судебно-медицинских экспертиз (исследований) невысок. Он характеризуется: а) неполным описанием (следовательно, и неполным экспертным исследованием); б) некорректным использованием дополнительных лабораторных исследований, в частности, медико-криминалистического; в) процессуально невыдержанным использованием результатов дополнительных исследований; г) неиспользованием всех возможностей современных инструментальных методов (применительно к судебно-медицинской экспертизе рубленых повреждений — это рентгеноспектральный флуоресцентный анализ).

РЕЗЮМЕ

О. Д. Ягмуров, М. Т. Исмаилов

Судебно-медицинская характеристика рубленых повреждений

Работа посвящена исследованию 112 заключений судебно-медицинских экспертов, в ходе которых исследовались рубленые повреждения. Детально проанализированы и оценены оформление документов, описание повреждений, их судебно-медицинская интерпретация, сформулированы выводы, касающиеся выявленных недостатков.

Ключевые слова: рубленые повреждения, судебно-медицинская экспертиза.

SUMMARY

O. D. Yagmurov, M. T. Ismailov

Medico-legal description of the chopped wounds

The paper deals with the study of 112 conclusions made by forensic experts on chopped wounds. The paper analyzes in detail and evaluates the official documents, the description of the lesions and their medico-legal interpretation; it also presents some conclusions regarding the causes of the drawbacks revealed.

Key words: chopped wounds, forensic medical examination.

© М. В. Долгушин, В. В. Бенеманский, Н. П. Судаков, 2012 г.
УДК 616.13-004.6-08:576.32.36]:612.42-092.4

**М. В. Долгушин, В. В. Бенеманский,
Н. П. Судаков**

АНАЛИЗ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В ДИНАМИКЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

НИИ биофизики Ангарской государственной технической академии; Ангарский филиал Восточно-Сибирского научного центра экологии человека СО РАМН; Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, г. Иркутск

Вторичные иммунодефицитные состояния при атеросклерозе связаны с функциональными нарушениями лимфоцитов под влиянием гиперхолестеринемии (ГХС), ведущей к расстройствам в механизмах клеточной активации. Дизрегуляторные процессы на уровне иммунокомпетентных клеток вовлекают в свою сферу окислительные и гидролитические ферменты, что позволяет использовать цитохимический анализ данных показателей обмена в исследовании патологических сдвигов в системе защитных реакций организма, а сами цитоэнзимохимические параметры – в качестве диагностических маркеров, отражающих тяжесть заболеваний и эффективность их терапии.

Исходя из этого, нами была поставлена **цель**: изучить характер изменения ферментативной активности лимфоцитов крови в режиме коррекции экспериментальной ГХС.

Способом коррекции служила трансплантация клеток эмбриональной печени – аллогенных неонатальных гепатоцитов (АНГ). К настоящему времени установлено угнетающее действие АНГ на атерогенез, отмечена политропная природа данного эффекта, включающего стабилизацию метаболизма липидов, структурно-функциональную нормализацию кровеносных сосудов и внутренних органов.

Опыт продолжительностью 4,5 месяца проводили на кроликах породы «Шиншилла». Все взятые в эксперимент животные были разделены на четыре группы, в каждую группу входило по 6 особей. ГХС моделировали у кроликов, составляющих группы 2–4, группа 1 была контрольной. Для развития ГХС животных содержали на атерогенной диете по общепринятой методике Н. Н. Аничкова (в пищу

добавлялся холестерин из расчета 250 мг/кг массы). Кроме того, животным, входившим в группы 3 и 4, в краевую вену уха трансплантировались АНГ по схеме, предложенной ранее (А. А. Рунович и др., 2005). АНГ вводили каждые 15 дней, при этом в группе 3 первичная трансплантация приходилась на начало атерогенной диеты (ГХС и АНГ), а в группе 4 – на 7-й день кормления холестерином (ГХС + АНГ). Получение изолированных гепатоцитов проводили по ранее описанной методике (Р. О. Seglen, 1976), используя в качестве источника печень 1–2-х суточных кроликов.

Образцы крови забирали из краевой вены уха через 45, 90 и 135 дней после начала эксперимента. Цитохимический анализ лимфоцитов крови включал определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (маркера митохондрий), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (локализованной в цитозоле) и кислой фосфатазы (КФ) (маркера лизосом). Реакции на СДГ и ЛДГ проводили по методу Р. П. Нарциссова, на КФ – по методу одновременного азосочетания (В. Ю. Мишин, 2007). Результаты выражали в количественных единицах (в среднем числе гранул продукта реакции на клетку). Параллельно оценивали состояние липидного обмена, определяя сывороточные уровни общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Полученные данные оценивали статистически с использованием критерия Манна – Уитни.

Развитие ГХС наблюдалось во всех группах животных, находящихся на атерогенной диете. Биохимические признаки дислипидемии выявлялись в течение всего эксперимента, начиная с самого первого этапа обследования: в сыворотке крови происходило повышение уровней ОХС и ЛПНП, снижение содержания ЛПВП. Вместе с тем при дополнительном введении АНГ (группы 3 и 4) атерогенные изменения липидного обмена за весь период эксперимента были менее выражены по сравнению с кроликами из группы 2, которые подвер-

Изменение показателей активности ферментов в лимфоцитах крови при гиперхолестеринемии (ГХС) и введении аллогенных неонатальных гепатоцитов (АНГ)

Период обследования, день опыта	Группа	СДГ (число гранул на клетку)	ЛДГ (число гранул на клетку)	КФ (число гранул на клетку)
45-й	1. Контроль	9,5±0,6	19,5±0,7	3,9±0,4
	2. ГХС	3,2±0,8*	8,1±1,2*	1,7±0,3*
	3. ГХС и АНГ	4,4±0,5*	10,8±1,2*	2,2±0,2*
	4. ГХС + АНГ	3,6±0,4*	11,5±1,1*	1,9±0,3*
90-й	1. Контроль	10,2±0,9	21,2±1,3	4,1±0,3
	2. ГХС	3,4±0,3*	9,5±0,9*	1,5±0,1*
	3. ГХС и АНГ	5,5±0,6* #	17,6±0,5* #	2,8±0,2* #
	4. ГХС + АНГ	7,8±0,5* #	13,9±1,0* #	2,5±0,2* #
135-й	1. Контроль	11,1±0,8	20,1±1,1	5,7±0,2
	2. ГХС	5,5±0,6*	8,7±0,6*	2,3±0,1*
	3. ГХС и АНГ	8,5±0,3* #	14,1±0,7* #	4,5±0,2* #
	4. ГХС + АНГ	9,1±0,3* #	13,9±0,6* #	4,1±0,5* #

Примечание: показана достоверность изменений по отношению к контролю (* – $p < 0,01$) и по отношению к группе 2 (# – $p < 0,01$).

гались изолированному воздействию холестерина. В то же время результаты параллельного цитохимического анализа лимфоцитов показали, что в условиях ГХС и в ходе клеточной терапии изменения активности СДГ, ЛДГ и КФ имеют одинаковую направленность. ГХС приводила к ингибированию данных ферментативных реакций вне зависимости от специфики их внутриклеточной локализации (таблица). Кроме того, аналогия отмечалась и в направленности ответа СДГ, ЛДГ и КФ в режиме клеточной терапии: уровень активности всех трех ферментов, оставаясь сниженным по отношению к контролю, был достоверно повышен по сравнению с животными, находящимися на изолированной атерогенной диете (группа 2). При этом характер коррекционных сдвигов в значениях показателей на КФ и дегидрогеназы, так же как и в состоянии липидного обмена, был одинаковым в группах 3 и 4,

т. е. практически не зависел от схемы введения АНГ (таблица).

Цитохимические исследования, проведенные к настоящему времени в клинических и экспериментальных условиях, показывают, что комплексное ингибирование СДГ, ЛДГ и КФ после разного рода воздействий встречается в лимфоцитах крови достаточно редко. Превалируют обменные сдвиги, отражающие определенные этапы в реализации адаптационных механизмов, исходя из достаточно мощного компенсаторного потенциала системы крови. Таким образом, отмеченная нами способность ГХС отрицательно влиять на активность ферментов вне зависимости от специфики их внутриклеточной локализации может иметь значение в динамике отслеживания характера вторичных метаболических нарушений, обусловленных развитием атеросклероза.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — **29248**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Телефон: (812) 499-68-94, 234-27-78, 953-73-17

Факс: (812) 234-01-25

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках СПбГМУ», является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, обсуждение результатов, список литературы.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Документы, необходимые для представления статьи в редакцию:

1) статья на бумажном носителе в 2-х экземплярах с подписями всех авторов статьи с указанием их должностей и званий, рабочих адресов и телефонов для связи, а также с подписью руководителя подразделения;

2) электронный вариант статьи на CD-диске, соответствующий бумажному варианту;

3) направление от учреждения для публикации статьи в журнале «Ученые записки СПбГМУ»;

4) экспертное заключение руководителя об отсутствии в материале статьи сведений, не подлежащих опубликованию, подтверждением, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, сообщением о возможном конфликте интересов;

5) письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию статьи в неограниченном количестве экземпляров, с подписями всех авторов.

Электронные версии статей, полученные через Интернет, без оригиналов указанных выше документов редакцией не рассматриваются.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ЮРИДИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Подача рукописи означает, что описываемая работа не публиковалась ранее; что она не находится на рассмотрении где-либо еще; что ее публикация одобрена всеми авторами (соавторами) и организацией, где была выполнена работа.

Автор (соавторы) предоставляют издателю на срок до 10 лет следующие права:

- право на воспроизведение работы без ограничения тиража экземпляров;
- право на опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения;

- право на распространение произведения любым способом, в том числе через Интернет;
- право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;
- право на доведение до всеобщего сведения;
- право на переработку произведения и внесение изменений;
- право на использование метаданных произведения (название, имя автора (правообладателя), аннотация, библиографические материалы и пр.) путем распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в различные базы данных и информационные системы;
- право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящим правилам публикации права третьим лицам без выплаты автору (соавторам) вознаграждения.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора (соавторов) с правилами журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дисках (CD-диск), подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) с распечаткой текста на белой бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 20 мм. Все страницы статьи должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовок, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ 1-5-68. Ранее опубликованный материал указывается в форме ссылки в конце заголовка таблицы. При внесении в материал таблиц изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; микрофотографии и рентгенограммы – на глянцевой бумаге (холодный глянец). Размер фотографий – 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо предоставлять ее **в виде отдельного файла в форматах tif, psx, bmp, xls** и т. п. на CD-диске. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник в форме ссылки в конце подписи. При внесении в материал иллюстраций изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца). Люди, изображенные на фотографиях, не должны быть узнаваемыми, либо автор должен представить в редакцию письменное разрешение на публикацию этих иллюстраций от лица, изображенного на фотографии.

Для *оригинальной статьи* суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напечатанных 14 кеглем, через 2 интервала. *Краткое сообщение* (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц – не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

Титульный лист (печатается на отдельной странице) включает: 1) название статьи; 2) ФИО автора (соавторов); 3) ученую степень автора (соавторов); 4) место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и телефон; 5) подпись автора (соавторов); 6) источники финансирования. В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

Данные об авторах указываются в последовательности, которая определяется их совместным решением и подтверждается подписями на титульном листе. Иные лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не могущие принять на себя ответственность за содержа-

ние работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного разрешения) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных авторов. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов. В тексте статьи ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3 – 6], [8, 9].

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Резюме, объемом не более 150 слов, в котором коротко, но исчерпывающе излагается основное содержание работы. Резюме должно включать ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Вся указанная информация приводится **на русском и английском языках**.

ЭТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

Защита прав человека и животных. Рукописи, подаваемые на публикацию, должны содержать заявление о том, что исследования с участием человека/людей одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с законодательством.

Соблюдение прав пациентов и конфиденциальность. Пациенты имеют право на соблюдение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Информация, позволяющая установить личность, включая ФИО пациентов, номера больниц и историй болезней, не должна публиковаться в виде письменных описаний и фотографий без предоставления письменного согласия пациента или его законного представителя. Авторы статьи должны предоставить в Редакцию письменное информированное согласие пациента или его законного представителя на распространение информации и сообщить об этом в статье.

РАЗНОЕ

1. В статью рекомендовано включать не более 5 соавторов.
2. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
3. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
4. Все сокращения и аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
5. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки — через одну неделю.
6. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
7. Материалы, не принятые к печати, возвращаются авторам по их заявлению по месту нахождения Редакции журнала не позднее, чем в течение трех месяцев с момента отказа в печати.
8. Один авторский экземпляр журнала можно получить в Издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Электронная версия журнала размещается в Интернете по адресу <http://www.spb-gmu.ru>. Рассылка авторских экземпляров журнала почтой не осуществляется.

ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 499-68-94, 234-27-78
факс: 8 (812) 233-45-88
e-mail publicher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru

Главный редактор — академик РАМН, профессор *Н. А. Яицкий*

Зам. главного редактора — профессор *Э. Э. Звартау*

Отв. секретарь — профессор *Л. А. Алексина*; телефон 499-70-81 (634 местный).

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» («Record of IPP-SPSMU») is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses;
- advertisement.

The general criteria for publication of a manuscript submitted to the «Record of IPP-SPSMU» are novelty and actuality of the presented material, its theoretical and practical value. The accepted form of a manuscript is the original text incorporating introduction, materials and methods, results, discussion, and summary (in Russian and English).

Reviews, lectures, and papers approved by the Scientific Board are admitted for publication after the Editorial Board approval.

The Editorial Board provides an expert assessment (double-blind check) of the manuscripts. On the basis of the written comments and the decision of the Editorial Board a manuscript is either accepted or rejected. It may be sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewer comments. If publication is denied the author(s) is given a motivation.

The papers dealing with the thesis research are published free of charge.

The documents to be presented to the Editorial Board are:

- 1) the article on the paper sheet in two copies with signatures of all co-authors, their posts and ranks, office telephones for communication, and the department chief signature;
- 2) an electron variant of the article on a CD-disc;
- 3) recommendation from the office for publication of the paper in the journal «Record of IPP SPSMU»;
- 4) an expert conclusion from the office supervisor on the absence of any information not to be published; on confirmation of the fact that the material presented had not been published in other journals nor has been accepted by other publishing organizations; as well as information on the possible conflict of interests;
- 5) a covering letter confirming transfer of the rights on publication of the article in unlimited number of copies signed by all authors.

The electron versions of the articles without the above mentioned documents are not accepted.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in the most optimal manner for the Journal.

LEGAL REQUIREMENTS

Submission of a manuscript for publication signifies that the work had not been published anywhere; that it had not been accepted by any other publishing house; that its publication was approved by the authors and by the institution where the work had been done.

The author/co-authors grant the Publishing House — for ten years — the following rights:

- to reprint the work without restriction of the copies;
- to publish, promulgate and duplicate the work;
- to distribute the work by any method, including Internet;
- to openly use and demonstrate the work for information and advertisement;
- to make corrections and to recast the text;

- to use the metadata (the title of the work, the author's name, annotation, bibliographic material etc.) for distribution and promulgation, for correction and systematization, for including the information into various data bases and other information systems;
- to cede the information as a whole or partially - in accordance with the rules currently in force - to a third person (royalties are not provided).

Submission of a manuscript to the Editorial Board is a confirmation of the author(s) agreement with the requirements.

MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9× 12 cm) or two composite (14× 18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before the manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

Title page. The title page bears the name(s) of the author(s), the title of the manuscript, the institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as the address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

Summary. Summary should be written (150 words or less) on a separate sheet and followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

Disk Submission. The CD-disk file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

ETHICS STANDARDS

Defence of the rights of people and animals. A manuscript to be submitted should include a statement that the investigation of the problems concerning human beings and animals had been approved by a corresponding Commission on Ethics and had been carried out in full accordance with the legislation.

Observation of the patient's rights and confidence. A patient has a right to confidence that cannot be violated without his/her consent. The data on the patient's name, the hospital number, and the case history are not to be disclosed by written description and photos without written consent of the patient or his legal representative. The author of a manuscript should produce a written consent of the patient or his/her legal representative to spreading of the data and mention the fact in the manuscript.

MISCELLANEOUS

1. The number of the authors should not exceed five persons.
2. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
3. All measurements should be presented in the symbols of the Numerical System except the values with specific notations.
4. All abridgements and abbreviations – except the chemical element symbols and the metric system units – should be deciphered when first mentioned in the text.
5. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within one month and one week after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
6. The author and the reviewer royalties for the papers revised and published are not provided for.

7. A manuscripts rejected by the IPP SPSMU may be returned to the authors at the Editorial Board office on receiving a request within 3 months.

8. The author`s copy of the journal may be obtained in the Editorial office. The electron version of the Record os given in Internet the address is <http://www.spb-gmu.ru>. Delivery of the Journal to the authors is not provided.

SUBMISSION ADDRESS:

IPP-SPSMU Record
I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University
6/8 Leo Tolstoy Str., 197022,
St. Petersburg, Russian Federation

Tel.: 7 (812) 499-68-94 or 7 (812) 234-27-78
Fax: 7 (812) 233-45-88
E-Mail publicher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru
