

**РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ:**

Г.Г.Пискунов
(главный редактор),
Ю.С.Голов
(зам. главного редактора),
А.В.Глазунов,
Н.М.Кузин,
В.И.Маколкин,
А.И.Мартынов,
Л.К.Мошетова,
Л.И.Ольбинская,
А.И.Синопальников
(зам. главного редактора),
Н.А.Федоров,
Н.И.Фролов,
А.И.Хазанов
(научный редактор),
И.Л.Халиф,
Э.Г.Щербакова

Учредитель:

Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

Издательский дом «М-Вести»

Тираж 1600 экз.

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати 20.03.1996 г.
(№014612)

Подписные индексы:

71842 – для индивидуальных
подписчиков

38039 – для предприятий и
организаций (по объединенному
каталогу “Подписка-2000”, том I)

КМ 1001 – для индивидуальных
подписчиков

КМ 1002 – для предприятий и
организаций (по Российскому
медицинскому каталогу)

Адрес редакции:

Москва, ул. Поликарпова, д.10
Тел./факс: (095)946-0716

Для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74,
журнал “Российские
медицинские вести”

E-mail: georgeormv@mtu-net.ru
rm-vesti@mtu-net.ru

“Russian Medical News”
Address of Editorial Office:
Polikarpova, 10,
Moscow, Russia.

Электронная версия журнала
находится в Интернете на веб-сайте
<http://www.mtu-net.ru/rmvesti>

При перепечатке ссылка
на журнал обязательна
Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несут рекламодатели

© “Российские медицинские вести”

РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ

Вести

В номере:

Новые возможности дифференциальной
диагностики лимфаденопатии

Судьба солдат-новобранцев США через 45 лет
после выявления вируса гепатита С

Возможности прогнозирования асфиксического
легочного кровотечения

Удлинение и дисперсия интервала Q-T как маркеры
«синдрома реперфузии» у больных с инфарктом
миокарда

Генетические HLA-маркеры при заболеваниях
толстой кишки

Современные проблемы острого и хронического
панкреатита

В Президиуме РАМН:

- Трансплантация сердца: достижения и перспективы
- Новые патогенетически обоснованные технологии
в лечении тяжелых висцеральных гнойных процессов
- Современные проблемы иммунопатологии
ревматических заболеваний
- Рак щитовидной железы у детей

Лекции, обзоры

- Резван В.В., Бокарев И.Н.*
Теломераза: новые возможности дифференциальной диагностики лимфаденопатии 4
- Сифф Л.Б., Миллер Р.Н., Рабкин К.С., Баскел-Бэйлс З., Стрэйли-Изон К.Д., Смоук Б.Л., Джонсон Л.Д., Ли С.Р., Каплан Е.Л.*
Судьба солдат-новобранцев США через 45 лет после выявления вируса гепатита С 9
- Фёдоров Н.А., Фёдоров Е.Н., Ёлов А.А., Черкасов Е.Г., Блохина Н.П., Суханов Ю.С., Сущенко И.Б.*
Новые данные об отсутствии прогрессирования инфицирования вирусами гепатита С у здоровых молодых людей 16

Исследования

- Киргинцев А.Г.*
К вопросу о возможности прогнозирования асфиксического легочного кровотечения 19
- Шилов А.М., Мельник М.В., Дулаева М.С.*
Удлинение и дисперсия интервала Q-T как маркеры "синдрома реперфузии" у больных с острым инфарктом миокарда 25
- Андриадзе Н.А., Сукоян Г.В., Отаришвили Н.О., Чикобава Е.А., Варазанашвили Н.А., Яровая Е.В., Гуледани Н.Е., Татулашвили Д.Р., Карсанов Н.В.*
Антигипоксанта прямого действия энергостим в лечении острого инфаркта миокарда 31
- Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Долбин А.Г., Яздовский В.В.*
Генетические HLA-маркеры при неспецифических воспалительных и функциональных заболеваниях толстой кишки 43

Опыт клинициста

- Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Корсакова Н.К., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Варако Н.А., Баграмова Ю.А.*
Влияние длительной гипотензивной монотерапии препаратом беталок ЗОК на когнитивную функцию больных пожилого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией 47
- Путилина М.В.*
Клинико-нейрофизиологическое обоснование применения низкоинтенсивной лазерной терапии у больных с остаточными явлениями после перенесенного инсульта 50
- Григорьева С.Г.*
Патогистологическая дифференциальная диагностика интраэпителиальных неоплазий и карцином молочной железы 54

Мнение специалиста

- Хазанов А.И.*
Современные проблемы острого и хронического панкреатита 58

В Президиуме РАМН

- Шумаков В.И.*
Трансплантация сердца: достижения и перспективы 64
- Григорьев Е.Г.*
Новые патогенетически обоснованные технологии в лечении тяжелых висцеральных гнойных процессов 65
- Насонов Е.Л.*
Современные проблемы иммунопатологии ревматических заболеваний 67
- Поляков В.Г.*
Рак щитовидной железы у детей 69

Информация

- Календарный план циклов последипломного образования в Российской медицинской академии последипломного образования на 2001 г. 73

Lectures, reviews

- Rezvan V.V., Bokarev I.N.*
Lymphadenopathy, telomerase: new outlook on differential diagnosis 4
- Seeff L.B., Miller R.N., Rabkin C.S., Buskel-Bales Z., Straley-Eason K.D., Smoak B.L., Johnson L.D., Lee S.R., Kaplan E.L.*
U.S. recruits: their 45-destiny after viral hepatitis C 9
- Fedorov N.A., Fedorov E.N., Yolov A.A., Cherkasov E.G., Blokhina N.P., Sukhanov Yu.S., Sushchenko I.B.*
New facts referring the lack of viral hepatitis C progression infection in sound young men 16

Investigations

- Kirguintsev A.G.*
Referring the possibility to prognosticate the asphyxial pulmonary hemorrhage. 19
- Shilov A.M., Melnik M.V., Dulayeva M.S.*
Lengthening and dispersion of Q-T interval as markers of "re-perfusion syndrome" in patients with acute myocardial infarction. 25
- Andriadze N.A., Sukoian G.V., Otariashvili N.O., Chikobava E.A., Varazanashvili N.A., Yarovaya E.V., Gulegani N.E., Tatulashvili D.R., Karsanov N.V.*
Efficiency of a direct action antihypoxant, energostim, in the treatment of acute myocardial infarction 31
- Loranskaya I.D., Khalif I.L., Dolbin A.G., Yadzovsky V.V.*
Genetic HLA-markers in non-specific inflammatory and functional diseases of the large intestine. 43

The clinician's experience

- Martynov L.I., Ostroumova O.D., Korsakova N.K., Mamayev V.I., Nesterova M.V., Varako N.A., Bagramova Yu.A.*
The influence of prolonged hypertensive monotherapy with Betalok ZOK upon the cognitive function of elderly patients with of essential arterial hypertension 47
- Putilina M.V.*
Clinical and neurophysiological substantiation of low-intensity laser therapy of patients with the stroke residual symptomatics 50
- Grigor'yeva S.G.*
Morphological differential diagnostics of the breast intraepithelial neoplasms and carcinomas 54

Opinion of a specialist

- Khazanov A.I.*
The modern problems of acute and chronic pancreatitis 58

In the Presidium of the RAMS

- Shumakov V.I.*
Heart transplantation: progress and outlook 64
- Grygor'yev E.G.*
New pathogenetic substantiations of technologies in treatment of hard visceral purulent processes 65
- Nasonov E.L.*
The modern problems of immunopathology in rheumatic diseases 67
- Polyakov V.G.*
The cancer of thyroid gland in children 69

Information

- Calendar plan of holding congresses, meetings, conferences, symposia and other scientific arrangements of RAMS on medical issues in 2001 73

Теломераза: новые возможности дифференциальной диагностики лимфаденопатии

В.В. Резван, И.Н. Бокарев

(Кафедра терапии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны РФ, кафедра внутренних болезней № 2 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

К настоящему времени в лечении злокачественных лимфом достигнуты большие успехи, которые стали возможны благодаря сочетанному применению лучевого лечения и химиотерапии. Однако проблема своевременной диагностики и дифференциальной диагностики поражений лимфатических узлов актуальна и сегодня.

Основным биологическим отличием реактивной лимфаденопатии от опухолевой является отсутствие мономорфного клеточного клона (выявляются разнообразные клеточные антигены) в сочетании с наличием морфологических признаков реактивной гиперплазии. При лимфогранулематозе (ЛГМ), в очевидном противоречии со злокачественными изменениями, также отсутствует гомогенная популяция злокачественных клеток, которые составляют большинство в опухолевой ткани. В патологически измененной лимфатической ткани при ЛГМ обнаруживают гетерогенную смесь лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов, фибробластов и других клеток. Среди них клетки Ходжкина и Березовско-Штернберга, которые считаются злокачественным субстратом ЛГМ, составляют, по крайней мере в начальных стадиях, менее 1%.

К новым методам, позволяющим получить данные, дополняющие результаты морфологических исследований, относятся исследование структурных изменений ДНК клетки при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) и основанный на ПЦР протокол TRAP (telomerase repeat amplification protocol – протокол амплификации последовательностей теломер), который был использован в данной работе.

Теломера – это последовательность нуклеотидов, индивидуальная для каждого вида, завершающая молекулу ДНК (рис. 1). В состав нуклеотидов теломер человека входят азотистые основания тимин, аденин, гуанин, которые образуют последовательность (TTAGGG) n и дли-

на которых достигает 1000–2500 пар оснований. Они стабилизируют хромосомы и предохраняют их от слияния и разрушения [3, 4, 13, 30].

Во время клеточного цикла при удвоении ДНК всегда теряется несколько субъединиц теломер на концах хромосом. С каждым митозом длина теломер уменьшается в среднем на 120 пар оснований. По достижении критического укорочения клетка теряет способность делиться.

В середине 80-х годов был выделен фермент теломераза (терминальная трансфераза), позволяющий сохранить длину теломеры за счет присоединения нуклеотидов. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеин, состоящий из 200 нуклеотидов, комплементарных нуклеотидам теломер ДНК, который используется в качестве матрицы в процессе синтеза теломер [10, 21, 28].

Теломераза активна в зародышевых и стволовых клетках и поддерживает стабильную длину теломер, равную в среднем 1500 пар оснований. Однако она подавляется в большинстве соматических клеток, где в процессе делений теряется часть нуклеотидов теломер. После того как длина теломеры в клетке достигнет 200–400 пар оснований, нормальная соматическая клетка теряет способность делиться, но может сохранять метаболическую активность в течение нескольких месяцев и даже лет

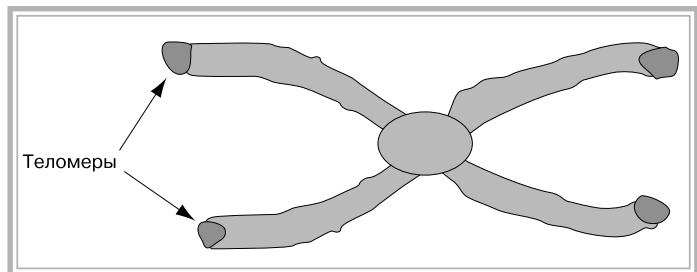


Рис. 1. Расположение теломер на хромосоме.

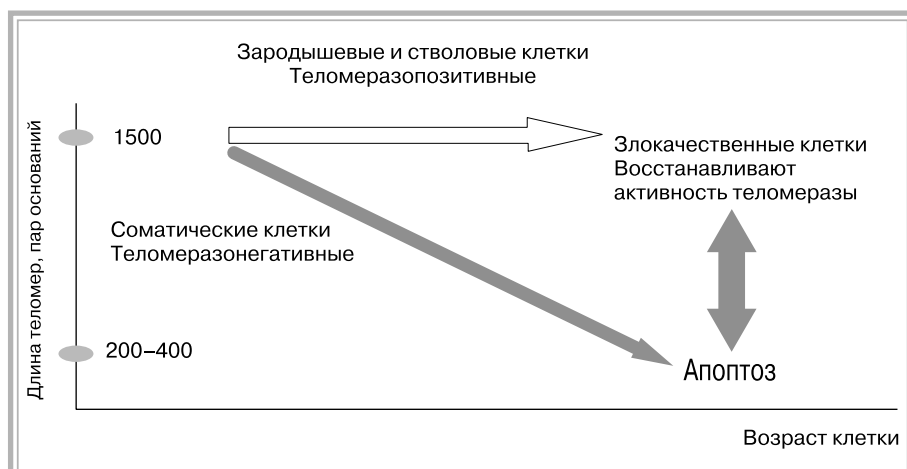


Рис. 2. Теломеразная теория озлокачествления клетки.

с последующим апоптозом. Однако, возможно, часть клеток сможет восстановить длину теломер путем активизации теломеразы. Продление жизни клетки дает ей возможность аккумулировать дополнительные генетические повреждения, которые могут вызвать неопластическую эволюцию этой клетки (рис. 2) [5, 17].

Активность теломеразы определяют путем выявления синтезированных ею последовательностей нуклеотидов теломер. N.W. Kim и соавт. в 1994 г. разработали методику TRAP, которая благодаря использованию ПЦР позволила выявить активность фермента путем воспроизведения продуктов деятельности теломеразы [19, 24, 26, 36].

Протокол TRAP – двухступенчатый процесс, в котором *in vitro* используют активность теломеразы и ПЦР. На первой ступени теломераза удлинит синтетические олигонуклеотиды новыми нуклеотидами в период 20-минутной инкубации при температуре 30°C. В начале второй ступени, перед началом цикла ПЦР, теломераза инактивируется нагреванием до температуры 95°C в течение 10 мин, после чего растворяется восковой буфер и праймеры, комплементарные нуклеотидам теломер, присоединяются к продукту деятельности теломеразы. Затем при помощи термостабильной ДНК полимеразы синтезируется типичная нить теломеры ДНК. Продукт деятельности теломеразы впоследствии преумножается в процессе 35 циклов ПЦР (рис. 3).

Анализ продуктов ПЦР осуществляют путем электрофореза в горизонтальном полиакриламидном геле с последующим окрашиванием 0,1% AgNO₃ (рис. 4) [27].

К настоящему времени опубликованы данные об изучении активности теломеразы в 1388 образцах тканей злокачественных опухолей: активность теломеразы выявлена в 1209 (87%) [1, 2, 32]. При изучении же активности теломеразы в 498 образцах нормальных соматических тканей она обнаружена в 14 (менее 3%) [16].

При лейкозах выявлено повышение активности

теломеразы с увеличением фракции пролиферирующих клеток. В крови и костном мозге, состоящем в основном из зрелых клеток, активность теломеразы низкая или отсутствует, при нарастании бластемии она возрастает. В поздних стадиях лейкозов обнаруживают короткие теломеры и высокую активность теломеразы [6, 9, 11, 25, 34, 37, 38].

Все неходжкинские лимфомы были теломеразопозитивными. В лимфомах высоких градаций, как правило, отмечался более высокий уровень активности теломеразы, чем в лимфомах низких градаций (различие было статистически значимым) [29].

В первоначальных исследованиях по изучению активности теломеразы при ЛГМ она выявлена в небольшом проценте случаев. Так, P. Brousset и соавт. в 1997 г. опубликовали результаты изучения активности теломеразы у 14 больных ЛГМ: активность установлена лишь у одного. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что ЛГМ является теломеразонезависимой опухолью, хотя в ряде случаев не исключается присутствие ингибиторов теломеразы [7, 8]. Дальнейшие исследования опровергли столь категоричные выводы. В 1998 г. В. Heine и соавт. представили результаты изучения теломеразы у 13 больных ЛГМ. Активность теломеразы оценивали двумя способами: по методике гибридизации *in situ* с использованием радиоактивной детекции и путем исследования тканевых экстрактов по модифицированной методике TRAP. С помощью экстрактивных методик активность теломеразы выявлена у 8 больных. При гибридизации *in situ* обнаружены высокие показате-

лы активности теломеразы при ЛГМ она выявлена в небольшом проценте случаев. Так, P. Brousset и соавт. в 1997 г. опубликовали результаты изучения активности теломеразы у 14 больных ЛГМ: активность установлена лишь у одного. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что ЛГМ является теломеразонезависимой опухолью, хотя в ряде случаев не исключается присутствие ингибиторов теломеразы [7, 8]. Дальнейшие исследования опровергли столь категоричные выводы. В 1998 г. В. Heine и соавт. представили результаты изучения теломеразы у 13 больных ЛГМ. Активность теломеразы оценивали двумя способами: по методике гибридизации *in situ* с использованием радиоактивной детекции и путем исследования тканевых экстрактов по модифицированной методике TRAP. С помощью экстрактивных методик активность теломеразы выявлена у 8 больных. При гибридизации *in situ* обнаружены высокие показате-

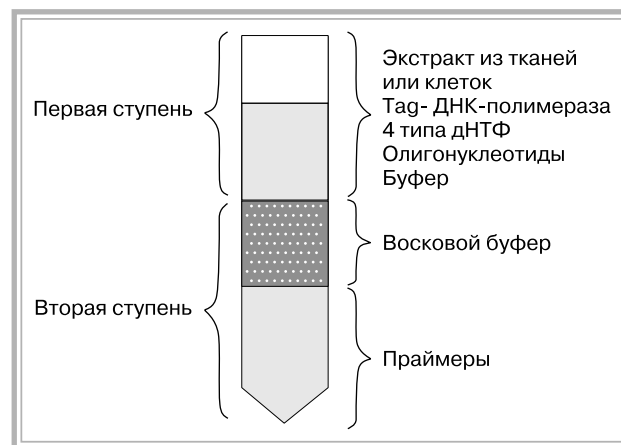


Рис. 3. Методика определения активности теломеразы (TRAP).

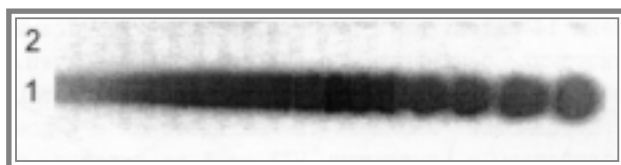


Рис. 4. Электрофореграмма продуктов деятельности теломеразы, полученных после проведения ПЦР. 1 – имеется активность теломеразы; 2 – активность теломеразы отсутствует.

тели активности теломеразы в клетках Ходжкина и Березовского–Штернберга у всех 13 больных и средние показатели активности в смежных лимфоидных тканях [14]. Согласно данным К.Ф. Norrback (1999), активность теломеразы выявлена у 31 из 77 больных ЛГМ. В этой же работе установлены интересные данные о наличии корреляции между наличием эозинофилии и отсутствием активности теломеразы. Авторы делают предположение, что эозинофилы, в частности эозинофильные рибонуклеазы, ингибируют деятельность теломеразы, получившее подтверждение в эксперименте. Проведено повторное исследование по изучению активнос-

ти теломеразы в негативных образцах, но после добавления ингибиторов эозинофильной рибонуклеазы. Во всех образцах отмечена активность теломеразы. При отсутствии эозинофилии активность теломеразы выявлена у 24 из 27 больных ЛГМ [23]. Наиболее полное исследование активности теломеразы при ЛГМ проведено в рамках Российско-германской программы по изучению ЛГМ. Активность теломеразы изучена у 105 больных ЛГМ, из них выраженная активность энзима установлена у 88 (77%). Контрольную группу составили 12 больных с реактивным лимфаденитом различной этиологии, ни у одного из которых активность теломеразы не выявлена (табл.1).

Активность энзима обнаружена у большинства больных со всеми 4 гистологическими вариантами ЛГМ. У 23% больных активность фермента отсутствовала. Большинство случаев отрицательных результатов были выявлены при вариантах лимфоидного преобладания и нодулярном склерозе, тогда как при смешанно-клеточном варианте был лишь один такой случай, а при лимфоидном истощении – ни одного (табл.2).

Данные, представленные в табл. 2, коррелируют с хорошо известным фактом, что злокачественность лимфогранулематоза увеличивается от варианта лимфоидного преобладания к нодулярному склерозу, смешанно-клеточному и лимфоидному истощению. Таким образом, в большинстве случаев БХ представляют собой злокачественные опухоли и содержат клон злокачественных клеток. Однако указанные 23% негативных случаев свидетельствуют, что в некоторых случаях БХ – это лимфо-

Таблица 1

Распределение больных лимфогранулематозом и реактивным лимфаденитом в зависимости от активности теломеразы, абс. число (%)

Группа больных	Теломеразопозитивные случаи	Теломеразонегативные случаи
Лимфогранулематоз (n=105)	88 (77)	17 (23)
Реактивный лимфаденит (n=12)	0 (0)	12 (100)

П р и м е ч а н и е. Различия в группах статистически достоверны: $p < 0,001$.

Таблица 2

Распределение больных с различными гистологическими вариантами лимфогранулематоза в зависимости от активности теломеразы, абс. число (%)

Гистологический вариант ЛГМ	Теломеразопозитивные случаи	Теломеразонегативные случаи
Лимфоидное преобладание (n=33)	21 (63,6)	12 (36,4)
Нодулярный склероз (n=39)	35 (89,7)	4 (10,3)
Смешанно-клеточный вариант (n=26)	25 (96,1)	1 (3,9)
Лимфоидное истощение (n=7)	7 (100,0)	0 (0)

Таблица 3

Распределение больных лимфогранулематозом в зависимости от активности теломеразы на разных стадиях болезни, абс. число (%)

Стадия болезни	Число больных	Теломеразопозитивные случаи
I	5	1 (20)
II	41	30 (73,2)
III	32	31 (96,9)
IV	27	27 (100,0)

Таблица 4

Распределение больных лимфогранулематозом в зависимости от активности теломеразы при наличии и отсутствии симптомов интоксикации, абс. число (%)

Группа больных	Теломеразопозитивные случаи	Теломеразонегативные случаи
Симптомы интоксикации отсутствуют (n=24)	8 (33,3)	16 (76,7)
Есть симптомы интоксикации (n=81)	80 (98,8)	1 (1,2)

Примечание. Различия в группах статистически достоверны: $p < 0,001$.

диспластическая стадия заболевания или, иными словами, не являются злокачественными опухолями в полном смысле данного термина. Следовательно, несмотря на одинаковую морфологическую картину в пределах одного гистологического варианта ЛГМ, эти группы неоднородны и, вероятно, в последующем, по мере углубления наших знаний о нарушениях на молекулярном уровне, потребуется различная тактика лечения в этих группах.

Распределение больных в зависимости от стадии ЛГМ представлено в табл. 3. Основную массу составили больные ЛГМ II и III стадий. Чем выше была стадия заболевания, тем чаще встречались теломеразопозитивные случаи.

Симптомы интоксикации наблюдались у 81 больного, отсутствовали у 24. У всех больных с симптомами интоксикации, за исключением одного, была выявлена активность теломеразы. Среди больных, у которых симптомы интоксикации отсутствовали, активность установлена только у $1/3$. В табл. 4 показано распределение больных в зависимости от наличия симптомов интоксикации.

Таким образом, анализ данных литературы и ре-

зультатов проведенного исследования свидетельствует, что тест на активность теломеразы является высокоинформативным методом дифференциальной диагностики лимфаденопатий.

Изучение активности теломеразы при ЛГМ показало, что чем выше стадия заболевания, тем чаще встречаются теломеразопозитивные случаи. В группе больных ЛГМ IV стадии 100% случаев теломеразопозитивные. Чем хуже в прогностическом плане гистологический вариант ЛГМ, тем чаще встречаются теломеразопозитивные случаи. При самом неблагоприятном варианте – лимфоидном истощении – 100% случаев теломеразопозитивные.

Активность теломеразы связана с клиническими признаками активности лимфогранулематоза и является фактором неблагоприятного прогноза, свидетельствующим о наличии клона злокачественных клеток. Чувствительность метода – 84%, специфичность – 92%.

В заключение можно отметить, что изучение биологии теломер и активности теломеразы будет способствовать совершенствованию диагностики и лечения онкологических заболеваний [15, 18, 20, 33, 35]. В настоящее время биотехнологические и фармакологические компании проводят исследования ингибиторов теломеразы как возможных препаратов для противоопухолевой терапии [12, 21, 31]. Идея использования ингибиторов теломеразы заключается в том, что они блокируют деятельность теломеразы пролиферирующих опухолевых клеток, а это в свою очередь приведет к дестабилизации их генома, прекращению пролиферации и гибели опухолевого клона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Axelrod N., Greider C.W., Blackburn E.H. Telomeres, telomerase and cancer // *Sci. Amer.* – 1996. – Vol.274. – P.92–97.
2. Bacchetti S., Counter C. M. Telomeres and telomerase in human cancer (review) // *Int. J. Oncol.* – 1995. – Vol.7. – P.423–432.
3. Banon L., Curtis A., Shrimpton A.E. et al. The human telomere // *Sci. Amer.* – 1991. – Vol.265. – P.48–55.
4. Blackburn E.H. Structure and function of telomeres // *Nature.* – 1991. – Vol. 350. – P. 569–573.
5. Blasco M.A., Rizen M., Greider C.W., Hanahan D. Differential regulation of telomerase activity and telomerase RNA during multi-stage tumorigenesis // *Nat.Genet.* – 1996. – Vol.12. – P.200–204.
6. Broccoli D., Young J.W., de Lange T. Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol.92. – P.9082–9086.
7. Brousset P., Al Saati T., Chaouche N. et al. Telomerase activity in reactive and neoplastic lymphoid tissues: infrequent detection of activity in Hodgkin's disease // *Blood.* – 1997. – Vol.89. – P.26–31.
8. Brousset P., Chaouche N., Al Saati T. et al. Telomerase activity in Hodgkin's disease // *Leuk. Lymphoma.* – 1998. – Vol.30. – P.189–192.
9. Counter C.M., Gupta J., Harley C.B. et al. Telomerase activity in normal leukocytes and in hematological malignancies // *Blood.* – 1995. – Vol.85. – P.2315–2320.
10. Feng J., Funk W.D., Wang S.S. et al. The RNA component of human telomerase // *Science.* – 1995. – Vol.269. – P.1236–1241.
11. Fujimura T. Telomere shortening in hematopoietic neoplasias and its clinical implications // *J. Tokyo Med. Coll.* – 1995. – Vol.53. – P. 652–663.
12. Goldring O. Therapeutics: a glimpse of the future // *Nature.* – 1998. – Vol.392. – P.420.
13. Greider C.W. Telomeres and senescence: the history, the experiment, the future // *Curr. Biol.* – 1998. – P.178–181.
14. Heine B., Hummel M., Demel G., Stein H. Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease

- overexpress the telomerase RNA template (hTR) // J. Pathol. - 1998. - Vol. 188. - P.139-145.
15. *Hiyama E., Hiyama K., Yokoyama T.* et al. Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes // Nat. Med. - 1995. - Vol.1. - P.249-257.
 15. *Hiyama K., Hirai Y., Kyoizumi S.* et al. Telomerase activity in noncancerous cells // Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. - 1996. - Vol.37. - P.3826.
 17. *Holt S.E., Shay J.W., Wright W.E.* Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer // Nature Biotech. - 1996. - Vol.14. - P.834-837.
 18. *Hoos A., Hepp H.H., Kaul S.* et al. Telomerase activity correlates with tumor aggressiveness and reflects therapy effect in breast cancer // Int. J. Cancer. - 1998. - Vol.79. - P.8-12.
 19. *Kim N.W., Wu F.* Advances in quantification and characterization of telomerase activity by the telomeric repeat amplification protocol (TRAP) // Nucleic Acids Res. - 1997. - Vol.25. - P.2595-2597.
 20. *Langford L.A., Piatyszek M.A., Xu R.* et al. Telomerase activity in ordinary meningiomas predicts poor outcome // Hum. Pathol. - 1997. - Vol.28. - P.416-420.
 21. *Morin G.B.* The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats // Cell. - 1989. - Vol. 59. - P. 521-529.
 22. *Norrback K.F., Dahlenborg K., Carlson R., Roos G.* Telomerase activation in normal B-lymphocytes and non-Hodgkin's lymphomas // Blood. - 1996. - Vol.88. - P. 222-229.
 23. *Norton J.C., Piatyszek M.A., Wright W.E.* et al. Inhibition of human telomerase activity by peptide nucleic acids // Nat. Biotech. - 1996. - Vol.14. - P.615-619.
 24. *Ohyashiki J.H., Ohyashiki K., Toyama K., Shay J.W.* A non-radioactive fluorescence-based telomeric repeat amplification protocol to detect and quantitate telomerase activity // Trends. Genet. - 1996. - Vol.12. - P.395-396.
 25. *Ohyashiki K., Ohyashiki J.H., Iwama H.* et al. Telomerase reactivation in leukemia cells // Int. J. Oncol. - 1996. - Vol.8. - P.417-421.
 26. *Piatyszek M.A., Kim N.W., Weinrich S.L.* et al. Detection of telomerase activity in human cells and tumors by a telomeric repeat amplification protocol (TRAP) // Meth. Cell Sci. - 1995. - Vol.17. - P.1-15.
 27. *Phoelung H.M., Neuhoff V.* Visualization of proteins with silver "stains". A critical analysis // Electrophoresis. - 1981. - Vol.2. - P.141-147.
 28. *Ramakrishnan S., Sharma H.W., Farris A.D.* et al. Characterization of human telomerase complex // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1997. - Vol.94. - P.10075-10079.
 29. *Remes K., Norrback K.F., Rosenquist R.* et al. Telomere length and telomerase activity in malignant lymphomas at diagnosis and relapse // Brit. J. Cancer. - 2000. - Vol. 82. - P.601-607.
 30. *Royce N.J.* Telomeres and diseases // J. Pathol. - 1996. - Vol.180. - P.233-235.
 31. *Scott R.E.* The differentiation therapy of cancer: past, present, and future // Mol. Cell Diff. - 1995. - Vol. 3. - P.157-173.
 32. *Shay J.W., Bacchetti S.* A survey of telomerase activity in human cancer // Eur. J. Cancer. - 1997. - Vol.33. - P.787-791.
 33. *Shay J.W., Gazdar A.F.* Telomerase in the early detection of cancer // J. Clin.Pathol. - 1997. - Vol. 50. - P.106-109.
 34. *Shay L.W., Werbin H., Wright W.E.* Telomeres and telomerase in human leukemias // Leukemia. - 1996. - Vol.10. - P.1255-1261.
 35. *Shay J.W., Werbin H., Wright W.E.* Telomerase assays in the diagnosis and prognosis of cancer // Ciba.Found.Symp. - 1997. - P.148-155.
 36. *Wright W.E., Shay J.W., Piatyszek M.A.* Modifications of a telomeric repeat amplification protocol (TRAP) result in increased reliability, linearity and sensitivity // Nucl. Acid. Res. - 1995. - Vol.23. - P.3794-3795.
 37. *Yamada O., Oshimi K., Motoji T., Mizoguchi H.* Telomeric DNA in normal and leukemic blood cells // J. Clin. Invest. - 1995. - Vol.95. - P.1117-1123.
 38. *Yamada O.* Telomeres and telomerase in human hematologic neoplasia // Int. J. Hematol. - 1996. - Vol.64. - P.87-99.

#

Судьба солдат-новобранцев США через 45 лет после выявления вируса гепатита С*

Л.Б. Сифф, Р.Н. Миллер, К.С. Рабкин, З. Баскел-Бэйлс, К.Д. Стрэйли-Изон,
Б.Л. Смоук, Л.Д. Джонсон, С.Р. Ли, Е.Л. Каплан

Перевод с английского Е.Н. Федорова, Е.Г. Черкасова (ЦНИИТММТ АМТН, СПК ФУ "Медбиоэкстрем" МЗ РФ).
Научная редакция проф. Н.А. Федорова.

Обоснование: последствия острого вирусного гепатита С (HCV) в первые два десятилетия были хорошо изучены, тогда как об отдаленных последствиях до сих пор мало известно.

Цель: провести расширенное исследование природы HCV-инфекции, используя архивированные образцы сывороток, собранных в период с 1948 по 1954 г.

Построение исследования: ретроспективное когортное исследование.

Участники: 8568 солдат-новобранцев, которые были отобраны для изучения инфекции, вызванной стрептококком А, и ревматической лихорадки в период с 1948 по 1954 г. Образцы крови новобранцев после тестирования хранили замороженными почти 45 лет.

Измерения (в среднем): наличие антител к HCV определяли посредством ИФА и дополнительно с помощью иммуноблотинга, для выявления РНК HCV проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР); оценивали также заболеваемость и смертность.

Результаты: из 8568 лиц у 17 (0,2%) получены положительные результаты ИФА и рекомбинантного иммуноблотинга. Среди афро-американцев положительные результаты отмечены у 1,8%, среди белых – у 0,1% (относительный риск 25,9 [95 % CI от 2 до 80]). В течение 45-летнего катамнестического наблюдения заболевание печени возникло у 2 (11,8%) из 17 HCV-положительных лиц и у 205 (2,4%) из 8551 HCV-негативных (этнически усредненный относительный риск 3,56 [CI от 0,94 до 13,52]). Семь (41%) из 17 HCV-положительных лиц и 2226 (26%) из 8551 HCV-негативных умерли к декабрю 1996 г. (этнически усредненный от-

носительный риск 1,48 [CI от 0,8 до 2,6]). Из лиц, бывших HCV-положительными, 1 (5,9%) умер от заболевания печени спустя 42 года после забора крови, 5 (29%) – от заболеваний других органов в среднем через 37 лет, причина смерти 1 (5,9%) больного не установлена. Из HCV-негативных лиц 100 (1,4%) умерли от заболевания печени.

Выводы: уровень распространения HCV-инфекции среди выборки солдат-новобранцев в период с 1948 по 1954 г. соответствует частоте развития HCV-инфекции среди солдат-новобранцев и добровольных доноров в настоящее время. В течение 45-летнего катамнестического наблюдения среди HCV-положительных лиц регистрировали низкую заболеваемость болезнями печени и смертность. Из этого следует, что риск прогрессирования заболеваний печени у здоровых HCV-положительных лиц ниже, чем было принято считать до настоящего времени.

Отдаленные последствия инфицирования HCV трудно определить по нескольким причинам. Во-первых, начало острой HCV-инфекции редко распознают из-за скудности или полного отсутствия симптомов [1]. Во-вторых, даже при развитии хронического гепатита у больных редко обнаруживают проявления заболевания. В-третьих, окончательная стадия заболевания печени часто развивается спустя три десятилетия [2, 3]. Для того чтобы предусмотреть все эти факторы, исследователи изучали случаи HCV-инфицирования в условиях, позволяющих четко определить начало заболевания, например в связи с переливанием крови [4–8] или употреблением иммуноглобулина, контаминированного HCV [9, 10].

Несколько исследователей продемонстрировали, что большинство осложнений хронической HCV-инфекции, таких, как декомпенсированный цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, возникают относительно редко [9–12]. Клинические наблюдения в центрах трансплантации печени, набором, свидетельствуют о том, что вероятность тя-

* 45-Year Follow-up of Hepatitis C Virus Infection in Healthy Young Adults // Annals of Internal Medicine. – 2000. – Vol. 132, N 2. – P. 105–111.

желых и даже фатальных последствий хронической HCV-инфекции высока [2, 3, 13, 14]. Некоторые исследователи полагают, что проспективные исследования были слишком непродолжительными, чтобы точно определить исходы, или, как в случае развития заболеваний печени в связи с переливаниями крови, были ограничены преждевременной смертью от основного заболевания. Эти факторы могут быть учтены, если в качестве объекта исследования выбрать молодых, здоровых лиц, у которых наличие HCV-инфекции подтверждено результатами лабораторных исследований, и наблюдать за ними в течение длительного периода. Благодаря доступу к замороженным образцам плазмы, полученным в конце 40-х – начале 50-х годов от более чем 9000 здоровых молодых людей, мы получили возможность провести ретроспективное когортное исследование в течение 45 лет, чтобы установить заболеваемость болезнями печени и смертность среди HCV-положительных и HCV-негативных лиц.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хранение исследуемых образцов сывороток. С 1948 по 1954 г. эпидемиологическое и клиническое изучение инфекции, вызванной стрептококком группы А, и острой ревматической лихорадки среди солдат-новобранцев проводили на базе военно-воздушных сил Fort Francis E. Warren, Wyoming [15, 16]. По завершении исследования оставшиеся образцы сывороток, полученные от солдат-новобранцев, были заморожены в стеклянных флаконах с резиновыми крышками при температуре -20°C . Образцы и описания исследования были заархивированы первоначальными исследователями. После открытия HCV [17] и разработки чувствительных серологических наборов стало очевидно, что эта уникальная коллекция образцов плазмы может быть использована для определения отдаленных последствий инфицирования HCV.

Образцы сывороток хранили и не размораживали по крайней мере 20 лет. При изучении коллекции в процессе подготовки к настоящему исследованию мы обнаружили, что только 0,5% из 9451 флакончика разбиты. Все флакончики сохранили маркировку, по которой можно было идентифицировать личность того, у кого была взята кровь. Из образцов сыворотки отобрали аликвоты по 1 мл, после чего образцы были снова заморожены. Одну и ту же аликвоту использовали во всех последующих тестах, по результатам которых была создана компьютерная база данных.

Серологический анализ. Первоначальный анализ на антитела к HCV проводили в отделении детских инфекционных болезней университета Миннесоты. 9427 образцов были дважды проанализированы на антитела к HCV посредством ИФА с использованием тест-системы 3-го поколения (EIA

3·0) (Ortho Diagnostics, Raritan, New Jersey) [18]. Повторное исследование реактивных образцов осуществляли путем дополнительного рекомбинантного иммуноблотинга (RIBA 3·0) (Ortho Diagnostics). Затем образцы тестировали на РНК HCV с помощью ПЦР [19], а также проводили генотипирование HCV в лаборатории исследований гепатитов в Медицинском центре Veterans Affairs (штат Вашингтон, округ Колумбия) [20]. Обследованных классифицировали как HCV-инфицированных, если в образцах их сывороток обнаруживали антитела к HCV и EIA 3·0, и RIBA 3·0 методами. Если положительные результаты EIA 3·0 не подтверждались RIBA 3·0, то их считали ложноположительными [21]. Содержание АлАТ и АсАТ не определяли, так как их активность, возможно, была утрачена из-за длительного хранения или процессов замораживания-оттаивания, которые могли произойти за время хранения [22].

Изуемая когорта. Анализ был ограничен лицами с установленными Social Security Numbers, потому что эта информация была необходима для документирования данных о заболеваемости и смертности. Информация по сертификатам о смерти была получена из Департамента по делам ветеранов и через Национальный индекс смертности.

ИСХОДЫ

Заболеваемость. Данные о диагнозах болезней представлены Департаментом по делам ветеранов и Health Care Financing Administration (HCFA). Сведения из Департамента по делам ветеранов были получены из Patient Treatment Files, которые кодировали диагнозы пациентов по их выписке из медицинского центра Veterans Affairs и документации о нарушении трудоспособности/инвалидности из Compensation и Pension files. Данные из HCFA были получены из файлов Medicare Provider Analysis и Review files, которые включали информацию о диагнозах и процедурах из каждого госпиталя в США; файлов the Health Information Skeletonized Eligibility Write-off file, которые содержат данные о рождении и смерти, извлеченные из Social Security records; использован также файл Standard Analytical File, содержащий данные об амбулаторных пациентах.

Смертность. Мы собрали данные обо всех причинах смерти из Veterans Affairs Claims files. Департамент по делам ветеранов ведет учет иждивенцев военнослужащих, получивших пособие после их смерти, а также учет смертных случаев во время госпитализаций в медицинские центры Veterans Affairs. Анализ показал, что эти файлы достаточно полны [23]. В некоторых случаях мы получили сведения о смерти из файлов HCFA, которые представлены из Social Security records. National Death Index Plus service of the National Center for Health Statistics дала дополнительную закодированную

информацию о причинах смертельных исходов из национальных данных о смерти. Квалифицированный нозологист кодировал причину смерти согласно правилам, существовавшим на момент смерти, и перекодировал, используя Международную классификацию болезней (9-е издание, клиническая модификация). Некоторые свидетельства о смерти могли быть неполными или неточными, но частота этих событий не должна различаться в HCV-позитивной и HCV-негативной группах.

Статистический анализ. Относительные риски и CIs (Cornfield and exact) [24], результаты χ^2 -тестов и the Fisher exact test были рассчитаны с использованием Epi-Info, версия 6,04 (Центры по контролю и предотвращению заболеваний, Атланта, Джорджия) [25]. Анализ на основе кривой выживания Каплана–Майера [26] был сделан с использованием SAS, версия 6,12 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina) [27]. Значение $p < 0,05$ было принято как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 9427 лиц в анализ были включены 8568 (91%), потому что у них был Social Security Number, с помощью которого можно получить информацию о заболеваемости и смертности. Большинство лиц, подвергшихся анализу, были белые мужчины, возраст которых к моменту забора крови был меньше 25 лет. Из 6805 лиц, чей пол был известен, 6742 (99%) составляли мужчины. Из 6611 лиц, чья этническая принадлежность была известна, 89,3% были белые, 10,3% – афро-американцы и 0,4% – азиаты. Средний возраст выживших членов когорты на 31 декабря 1996 г. составил 64,8 года, из них 95% были в возрасте от 60 до 69 лет.

Серологический анализ. Из 8568 обследованных 34 (0,4%) были повторно положительными на антитела к HCV: 17 были положительны по RIBA 3·0, у 9 получены неопределенные результаты, у 8 – отрицательные. Следовательно, частота распро-

странения RIBA-подтвержденной анти-HCV-реактивности была 0,2% (17 из 8568). К моменту забора крови средний возраст обследованных, входивших в HCV-позитивную группу, составлял 21,5 года (диапазон от 19 до 28 лет; медиана 20,5 года). Установлено значительное различие в числе афро-американцев и белых с подтвержденной HCV-инфекцией – 12 (1,8%) из 684 и 4 (0,07%) из 5902 соответственно (относительный риск 25,9 [CI от 8,4 до 80,0]).

С помощью полимеразной цепной реакции РНК HCV была обнаружена у 11 (65%) из 17 лиц, у которых получен положительный результат и ИФА 3·0, и RIBA 3·0, но ни у одного обследованного, у которого результат ИФА 3·0 был положительным, а результат RIBA 3·0 – отрицательным или неопределенным. У 10 из 11 лиц, позитивных по РНК HCV, был обнаружен генотип 1b. У одного человека генотип был не определяем.

Заболеваемость. Восемь (47%) HCV-позитивных и 3566 (42%) HCV-негативных участников были хотя бы один раз госпитализированы, были на амбулаторном приеме у врача или получали пособие в связи с заболеванием (относительный риск 1,24 [CI от 0,5 до 3,2]). У одного HCV-позитивного обследованного выявлено заболевание печени, и он зарегистрирован как имеющий “хроническое заболевание печени и цирроз” (табл. 1). Большинство из 115 лиц, которые изначально были HCV-негативными и у которых диагностировано заболевание печени, были зарегистрированы как имеющие “хроническое заболевание печени и цирроз”. Ни у одного из HCV-позитивных лиц не установлен диагноз рака печени и ни один не получал лечения по поводу этого заболевания. Один из HCV-негативных получал амбулаторное лечение по поводу рака печени, который в одном случае был описан как “первичный”, а в другом – как “не относящийся ни к первичному, ни к вторичному”.

Смертность. В декабре 1996 г. уровень смертности для всей когорты составил 26,0% (2233 из

Таблица 1

Заболевания печени, послужившие поводом для госпитализации, амбулаторного посещения врача и получения пособия

Код в МКБ-9	Диагноз	HCV-позитивные лица (n=17)	HCV-негативные лица (n=8551)
571.0-571.9	Хроническое заболевание печени и цирроз печени	1	92
572.0-572.8	Печеночный абсцесс и последствия хронического заболевания печени	0	20
573.0-573.9	Другие болезни печени	0	24
455.0	Рак печени первичный	0	1
455.2	Рак печени, не относящийся ни к первичному, ни к вторичному	0	1
Всего ...		1	115

Примечания. 1. Этнически усредненный относительный риск 2,7(95% CI 0,4-20,0).

2. МКБ-9 – Международная классификация болезней 9-го пересмотра, клиническая модификация.

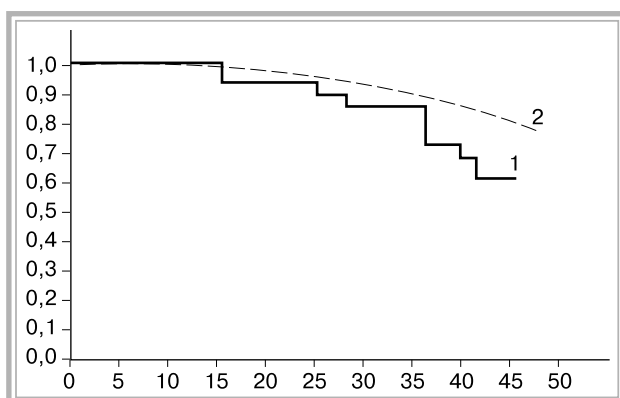
Таблица 2

Показатели смертности, представленные как функция от HCV-статуса и этнической принадлежности, п/п (%)

Этническая принадлежность	HCV-положительная группа	HCV-негативная группа	Относительный риск
Афро-американцы	6/12(50)	209/672(31)	1,6(0,9–2,9)
Белые	1/4 (25)	1470/5898(25)	1,00(0,2–5,5)
Другая или неизвестна	0,1(0547)/1981(28)		–
Всего ...	7/17(41)	2226/8551(26)	1,48(0,8–2,6)

8568). Показатели смертности, стратифицированные по этнической принадлежности и серологическому статусу, представлены в табл. 2.

Смертность была несколько выше среди HCV-положительных лиц (41%), чем среди HCV-негативных (этнически усредненный относительный риск 1,5 [CI от 0,8 до 2,6]). Средний возраст наступления смерти составил 56,5 года для HCV-положительных лиц и 54,2 года для HCV-негативных, т.е. различия не являются клинически значимыми. Кривые выживания для HCV-положительных и HCV-негативных лиц представлены на рисунке.



45-летняя выживаемость 17 HCV-положительных лиц (1) и 8551 HCV-негативных (2).

Данные о специфических причинах смерти были доступны для 1896 (85%) из 2233 умерших. Связанные с болезнью печени причины смерти HCV-положительных и HCV-негативных лиц представлены в табл. 3. Из 17 HCV-положительных лиц умерли 7. Один из 7 не включен в табл. 3, потому что причина его смерти в 1984 г. неизвестна (не указана в его свидетельстве о смерти). Только один (16,7%) из оставшихся 6 лиц умер от болезни печени 42 года спустя после забора крови. Смерть остальных 5 лиц не связана с заболеванием печени (табл. 4). Из 1890 лиц, которые были HCV-негативными, 119 (6,3%) умерли от заболеваний печени (см. табл. 3).

Ни один из HCV-положительных лиц не умер от рака печени, в то время как в группе HCV-негативных – 9 (0,5%). У 3 из 9 причина смерти была зашифрована как “карцинома печени, первичная”, а у 6 – как “карцинома печени, не относящаяся ни к первичной, ни к вторичной”.

Полученные данные были также проанализированы как единое целое составляющих заболеваемости и смертности в зависимости от изначального серологического и вирусологического статуса. Из 17 HCV-положительных лиц события, связанные с печенью (один случай смерти, одно хроническое заболевание печени), произошли только у тех, у кого была определена РНК HCV – у 2 (18,2%) из 11. Ни у кого из 6 HCV-положительных лиц, кто был отрицательным по РНК HCV, и ни у кого из 17, у кото-

Таблица 3

Смертность в связи с заболеваниями печени*

Код в МКБ-9	Диагноз	HCV-положительные лица (n=6)	HCV-негативные лица (n=1890)
571.0-571.9	Хроническое заболевание печени и цирроз печени	0	82
572.0-572.8	Печеночный абсцесс и последствия хронического заболевания печени	1+	52
573.0-573.9	Другие болезни печени	0	6
155.0	Рак печени первичный	0	3
155.2	Рак печени, не относящийся ни к первичному, ни к вторичному	0	6
Всего ...		1	119 ⁺⁺

* Семь лиц с HCV-инфекцией умерли, но причина смерти одного из них осталась неизвестной.

+ Позитивные результаты ИФА, рекомбинантного иммуноблотинга и ПЦР (МКБ-9, код 572.8).

++ Числа не суммируются.

Таблица 4

Информация о смерти 6 лиц с HCV-инфекцией, которая была доступна*

Продолжительность жизни, годы	Интервал между первоначальной флеботомией и смертью, годы	Причина смерти
37	16	Злоупотребление алкоголем
46	26	Травма
61	37	Застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет
62	37	Ишемическая болезнь сердца
61	41	Множественная миелома
64	42	Вирусный гепатит и хроническое заболевание печени

*Семь лиц с HCV-инфекцией умерли, но причина смерти одного из них осталась неизвестной.

рых получены неопределенные или отрицательные результаты RIBA 3·0, не было заболеваний печени. Ни у кого из 17 HCV-позитивных лиц не было алкогольной или наркотической зависимости, хотя один из них умер от злоупотребления алкоголем. 316 из 8551 HCV-негативных лиц были госпитализированы по поводу алкогольной зависимости, но ни один не умер после госпитализации по поводу злоупотребления алкоголем или наркотиками.

ОБСУЖДЕНИЕ

Противоречивые мнения относительно тяжести отдаленных последствий HCV-инфекции связаны с различием стратегий, использовавшихся для изучения природы этой инфекции. В проспективных исследованиях, которые начинают проводить с момента возникновения острого заболевания, такие последствия, как гепатоцеллюлярная недостаточность, декомпенсированный цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, выявляют у относительно небольшого числа лиц из общего числа инфицированных [9–12]. Однако продолжительность ни одного исследования не превышала 25 лет, поэтому критически важная информация о последствиях заболевания после окончания этого периода была недоступна. При ретроспективных исследованиях, наоборот, может быть преувеличена частота развития более тяжелых осложнений у лиц с хронической, клинически доказанной HCV-инфекцией, потому что могут быть не учтены лица с субклинической формой инфекции, а также лица, у которых инфекция спонтанно “рассосалась” [2, 3, 13, 14].

В одном исследовании были рассмотрены отдаленные последствия посттрансфузионных гепатитов [28], а в другом – последствия гепатитов, вызванных применением иммуноглобулина, контаминированного HCV [9]. В обоих исследованиях установлено, что лишь у немногих инфицированных лиц было гистологически определяемое развернутое заболевание, однако срок наблюдения в этих исследованиях не превышал 23 года. Дискутировался также вопрос о том, что неблагоприятные исходы были связаны с пожилым возрастом пациентов и с их тяжелым основным заболеванием, ко-

торые могли привести к ухудшению здоровья до того, как развилась конечная стадия заболевания печени. В проведенном нами исследовании эти недостатки устранены, потому что мы обследовали взрослых молодых людей, которые были здоровы в момент забора крови.

Установлено, что 0,2% из 8568 обследованных были HCV-инфицированными (подтверждено RIBA 3·0). Эти данные незначительно отличаются от тех, которые были получены в недавно проведенном исследовании среди новобранцев U.S. Navy and Marine Corps тренировочных центров [29], и аналогичны сведениям, полученным при обследовании первичных доноров (0,3%) [30, 31]. Это, однако, меньше величины 1,8%, полученной Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [32]. Следует отметить, что в нашем исследовании РНК HCV обнаружена у 65% HCV-позитивных лиц, хотя с образцами крови не обращались так, как сейчас считают необходимым обращаться, чтобы сохранить нуклеиновые кислоты [33]. Также следует отметить, что у всех, кроме 1, 11 лиц, у которых обнаружена РНК HCV, был установлен генотип 1b; у 1 не смогли определить генотип. Выявленная частота встречаемости генотипа 1b выше, чем известная на настоящий момент частота для США и других западных стран [34]. Хотя причина этого обстоятельства неизвестна, возможно, оно связано с тем, что генотип 1b был доминирующим в момент проведения первичного исследования.

Исходя из полученных данных, мы полагаем, что нами была описана первая детекция HCV-инфекции в США. Поскольку новобранцы, вполне очевидно, не были опрошены на предмет выявления факторов риска, источник инфекции не мог быть установлен. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что за последние пять десятилетий в США наблюдался низкий уровень HCV-инфекции, особенно среди военных. Возможно, уровень инфицированности стал повышаться в 60-е годы вместе с увеличением частоты парентерального введения наркотиков; этим можно объяснить данные о распространенности HCV-инфекции, полученные в NHANES III [32]. Неизвест-

но почему, согласно результатам нашего исследования, новобранцы ВВС афро-американского происхождения HCV-позитивны чаще, чем белые, однако в исследовании NHANES III [32] эта тенденция также прослеживается.

Наиболее очевидным ограничением в нашем исследовании явилось относительно небольшое число HCV-инфицированных лиц. Тем не менее мы представляем важные данные. Установлено, что в целом смертность через 40 лет после обнаружения антител к HCV была выше среди HCV-позитивных лиц, чем среди HCV-негативных. Смертельные исходы болезней печени в этой группе также отмечались лишь на немного чаще, чем среди HCV-негативных. Схожесть двух групп по этнически ассоциированной смертности не может быть отнесена на счет ни одной из причин более ранней смерти в группе HCV-позитивных лиц. Средний возраст больных на момент смерти в обеих группах был одинаковым, а это свидетельствует о том, что обследованные из обеих групп жили достаточно долго, для того чтобы развились последствия заболевания. Смертность от всех причин значительно не различалась во всех группах, хотя смертность при заболеваниях печени была несколько выше в группе HCV-позитивных лиц, чем в группе HCV-негативных. В настоящее время усилия направлены на то, чтобы вступить в контакт с оставшимися в живых HCV-позитивными лицами и провести их клиническое обследование.

Более трудно оценить данные о развитии гепатоцеллюлярной карциномы из-за очень небольшого числа случаев. Не было зафиксировано ни одного случая смерти от гепатоцеллюлярной карциномы в группе HCV-позитивных лиц, однако из 1890 свидетельств о смерти, которые были изучены в группе HCV-негативных лиц, в 9 (0,5%) в качестве основной или ассоциированной причины смерти был указан рак печени. Сведения, полученные из базы данных SEER (the Surveillance, Epidemiology, and End Results), свидетельствуют о том, что в течение жизни риск смерти от рака составляет 0,5% [35]. Данные о заболеваемости раком печени в нашем исследовании следует рассматривать в контексте недавней очевидности, которая свидетельствует, что частота развития гепатоцеллюлярной карциномы в США увеличилась, возможно, в результате повышения заболеваемости вирусными гепатитами С и В [36].

Клинические наблюдения показывают, что хроническая HCV-инфекция ассоциирована с конечной стадией заболевания печени, что HCV-инфекция – наиболее частая причина трансплантации печени и что гепатоцеллюлярная карцинома – это терминальное событие у хронических носителей HCV, особенно в Японии, Италии и Испании. Как наши данные могут согласовываться с этой очевидностью? Нужно рассмотреть несколько объяснений.

HCV-позитивных лиц могло быть больше, чем выявлено нами; ложноотрицательные результаты могли быть обусловлены длительным хранением образцов сыворотки. Это объяснение не может быть полностью исключено, хотя и маловероятно в связи с общей выраженной реактивностью, которая наблюдалась среди HCV-позитивных образцов. Более того, как уже было отмечено, частота выявления анти-HCV-реактивности почти идентична с таковой у солдат-новобранцев в настоящее время [29].

В свидетельствах о смерти иногда неточно указана причина смерти [41]. У молодых и здоровых лиц HCV-инфекция может прогрессировать более медленно, чем у старых, чье здоровье уже скомпрометировано. Данные из большого французского обзора свидетельствуют в пользу такой возможности [42], однако обзор ограничен данными о HCV-инфицированных женщинах.

Если наши данные основаны на правильном расчете частоты и уровня прогрессирования хронической HCV-инфекции, то только у очень небольшой части HCV-инфицированных лиц заболевание прогрессирует до конечной стадии – заболевания печени. Отмечающаяся в настоящее время озабоченность, что такое прогрессирование обычно или неизбежно, может быть результатом того, что большинство расчетов фокусируется на подмножестве инфицированных лиц с обычно наиболее тяжелыми заболеваниями.

Несмотря на относительно небольшое число HCV-позитивных лиц в нашем исследовании, его результаты свидетельствуют, что прогрессирование заболеваний печени при HCV-инфекциях не является неизбежным. При рассмотрении комбинированной патологии, менее чем у 15% HCV-позитивных лиц (2 из 17) отмечено прогрессирование ее до стадии явного хронического заболевания, а у 85% этого не происходит. Во всех случаях, кроме одного, смерть больных наступила не менее чем через 26 лет после первоначальной флеботомии, что является достаточным для развития заболевания печени интервалом времени. Многие исследователи убеждены, что в Японии, Италии и Испании высокая частота развития заболеваний печени объясняется тем, что HCV-инфекция в этих странах появилась и распространилась раньше, чем в США. Действительно, частота выявления заболеваний печени в США ниже, чем в Японии [37, 38]. Поведенное нами исследование показывает, что HCV-инфекция в США существовала достаточно долгое время, для того чтобы можно было выявить большее число случаев гепатоцеллюлярной карциномы, чем установлено нами. На основании этого можно предположить, что в карциногенетическом потенциале хронической HCV-инфекции могут играть роль дополнительные, не выявленные нами факторы. Будущие исследования должны быть сосредоточены на выявлении дополнительных составляющих

щих факторов, которые ассоциируются с прогрессированием заболевания печени. Некоторые возможные факторы были упомянуты: возраст, пол, сопутствующий алкоголизм, вирусный гепатит, концентрация вирусов и высокая степень раз-

вития квази-видов [43]. Однако требуются дальнейшие исследования; они должны включать определение маркеров, которые могут "предсказать" исход асимптоматической HCV-инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dienstag J.L. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology*. 1983;85:439-62.
2. Klyosawa K., Sodeyama T., Tanaka E. et al Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*. 1990;12:671-5.
3. Tong M.J., el-Farra N.S., Reikes A.R. Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995;332:1463-6.
4. Seeff L.B., Zimmerman H.J., Wright E.C. et al. A randomized, double-blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis. A Veterans Administration cooperative study. *Gastroenterology*. 1977;72:111-21.
5. Wright E.C., Zimmerman H.J., Hoofnagle J.H. et al. Posttransfusion hepatitis, 1973-1975; a Veterans Administration Cooperative Study. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmidt R, eds. *Viral Hepatitis: A Contemporary Assessment of Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and Prevention*. Proceedings of the Second Symposium on Viral Hepatitis, University of California, San Francisco, March 16-19, 1978. Philadelphia: Franklin Institute Pr: 1978:371-81.
6. Alter H.J., Purcell R.H., Feinstone S.M. et al. Non-A/non-B hepatitis: a review and interim report of an ongoing prospective study. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmidt R, eds. *Viral Hepatitis: A Contemporary Assessment of Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and Prevention*. Proceedings of the Second Symposium on Viral Hepatitis, University of California, San Francisco, March 16-19, 1978. Philadelphia: Franklin Institute Pr: 1978:359-69.
7. Aach R.D., Szmunness W., Mosley J.W. et al. Serum alanine aminotransferase of donors in relation to risk of non-A, non-B hepatitis in recipients: the transfusion-transmitted viruses study. *N Engl J Med*. 1981;304:989-94.
8. Knodell R.G., Conrad M.E., Ginsberg A.L., Bell C.J. Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Lancet*. 1976;1:557-61.
9. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *Irish Hepatology Research Group*. *N Engl J Med* 1999; 340:1228-33.
10. Ditmann S, Roggendorf M, Durkop J. et al. Long-term persistence of hepatitis C virus antibodies in a single source outbreak. *J Hepatol*. 1991;13:323-7.
11. Di Bisceglie A.M., Goodman Z.D., Ishak K.G. et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic post-transfusion hepatitis. *Hepatology*. 1991;14:969-74.
12. Koretz R.L., Abbey H., Coleman E., Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med*. 1993; 9:110-5.
13. Takahashi M., Yamada G., Miyamoto R. et al. Natural SCOLirse of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:240-3.
14. Yano M., Yatsuhsi M., Inoue O. et al. Epidemiology and population seroprevalence of hepatitis C virus infection in Japan. *Gut*. 1993; 34(Supplement) S13-S16.
15. Denny W., Wannamaker L.W., Brink W.R., Rammekamp C.H. Prevention of rheumatic fever, treatment of preceding streptococcal infection. *JAMA*. 1950;143:151-3.
16. Thomas R.J., Conwill D.E., Morton D.E. et al. Penicillin prophylaxis for streptococcal infections in the United States Navy and Marine Corps recruit camps. 1951-1985. *Rev Infect Dis*. 1988;10:125-30.
17. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. et al. Isolation of a CDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62.
18. Uyttendaele S., Claeys H., Mertens W. et al. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. *Vox Sang*. 1994;66:122-9.
19. Bukh J., Purcell R.H., Miller R.H. Importance of primer selection for the detection of hepatitis C virus RNA with the polymerase chain reaction assay. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:187-91.
20. Stuyver L., Rossau R., Wyseur A. et al. Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay. *J Gen Virol*. 1993;74:1093-102.
21. Tobler L.H., Busch M.P., Wilber J. et al. Evaluation of indeterminate c22-3 reactivity in volunteer blood donors. *Transfusion*. 1994;34:130-4.
22. Cuccherini B., Nussbaum S.J., Seeff L.B. et al. Stability of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities. *J Lab Clin Med*. 1983;102:370-6.
23. Page W.F., Mahan C.M., Kang H.K. Vital status ascertainment through the files of the Department of Veterans Affairs and the Social Security Administration. *Ann Epidemiol*. 1996;6:102-9.
24. Mehta C.R., Patel N.R., Gray R. Computing an exact confidence interval for the common odds ratio in several 2x2 contingency tables. *Journal of the American Statistical Association*. 1985;78:969-73.
25. Dean A.G., Dean J.A., Colmbier D. et al. *Epi-Info, Version 6. A Word-Processing, Database, and Statistics Program for the Public Health on IBM-Compatible Microcomputers*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1995.
26. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Ass.* 1958;53:457-81.
27. *SAS Users Guide*. Statistics, Version 6. 4th ed. Cary, NC: SAS Institute; 1990.
28. Seeff L.B., Buskell-Bales Z., Wright E.C. et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327:1906-11.
29. Hyams K.C., Struwing J.P., Gray G.C. Seroprevalence of hepatitis A, B, and C in a United States military recruit population. *Mil Med*. 1992;157:579-82.
30. Shakil A.O., Contry-Cantilena C., Alter H.J. et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med*. 1995;123:330-7.
31. Alter H.J., Contry-Cantilena C., Melpolder J. et al. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology*. 1997;26: 29S-33S.
32. McQuillan G.M., Alter M.J., Moyer L.A. et al. A pop-

- ulation based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease. Proceedings of IC Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*, Rome, Italy, 21-25 April 1996. Turin: Edizioni Minerva Medica; 1997:267-70.
33. *Davis G.L., Lau J.Y., Urdea M.S.* et al. Quantitative detection of hepatitis C virus RNA with a solid-phase signal amplification method: definition of optimal conditions for specimen collection and clinical application in interferon-treated patients. *Hepatology*. 1994;19:1337-41.
 34. *Bukh J., Miller R.H., Purcell R.H.* Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*. 1995;15:41-63.
 35. *Ries L.A., Kosary C.L., Hankey B.F.* et al., eds. *Annual Cancer Statistics Review, 1973-1995*. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute: 1998.
 36. *El-Serag H.B., Mason A.C.* Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340:745-50.
 37. *Nishioka K., Watanabe J., Furuta S.* et al. A high prevalence of the antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer*. 1991;67:429-33.
 38. *Takano S., Yokosuka O., Imazeki F.* et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C; a prospective study of 251 patients. *Hepatology*. 1995;21:650-5.
 39. *Colombo M., Kuo G., Choo Q.L.* et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1989;2:1006-8.
 40. *Bruix J., Barrera J.M., Calvet X.* et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*. 1989;2:1004-6.
 41. *Moyer L.A., Boyle C.A., Pollock D.A.* Validity of death certificates for injury-related causes of death. *Am J Epidemiol*. 1989;130:1024-32.
 42. *Poynard T., Bedossa P., Opolon P.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349:825-32.
 43. *Seeff L.B.* Natural history of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl. 1):21S-28S.

#

УДК [616.36-002.14:578.891]-078

Новые данные об отсутствии прогрессирования инфицирования вирусами гепатита С у здоровых молодых людей

Н.А. Фёдоров, Е.Н. Фёдоров, А.А. Ёлов, Е.Г. Черкасов, Н.П. Блохина,
Ю.С. Суханов, И.Б. Сущенко

(ЦНИИТММТ АМТН, СПК ФУ "Медбиоэкстрем" МЗ РФ, Консультативный гепатологический центр КЗ г. Москвы)

Бессимптомное носительство вирусов гепатитов С и В у доноров и лиц из групп риска может быть неопределенно длительным [1]. Более того, ДНК HBV и РНК HCV отсутствуют в плазме крови соответственно у 70 и 30% доноров, у которых обнаружены HBsAg и антитела к HCV, и это свидетельствует о возможности полной элиминации этих вирусов из организма человека без клинически выявляемых последствий или депонирования в печени без признаков репликации. В упомянутой выше публикации [1] мы писали, что,

по-видимому, развивающийся иммунный ответ у значительной части здоровых инфицированных лиц является достаточным для частичной или полной элиминации вирусов гепатитов С и В. В результате постоянно происходящих перестроек вирусных геномов могут создаваться авирулентные формы, индуцирующие и постоянно поддерживающие активный иммунитет.

В связи с широко распространенным бессимптомным носительством вирусов гепатитов С и В возникло предположение о том, что не во всех

Результаты ИФА- и NAT-скринирования донорской крови, проведенного Обществом Красного Креста Японии (JRC) с 1.02 по 30.09.2000 г. [6]

Тест	Число протестированных донаций	HBV-положительные	HCV-положительные	HIV-положительные
ИФА-прескринирование	3926690	5276 1:774	10335 1:380	1776 1:2211
NAT-скринирование в мини-пулах из 50 донаций	3681609	55 1:66938	14 1:262972	2 1:1840805

случаях развития так называемых посттрансфузионных гепатитов оно обусловлено наличием вирусов гепатитов С и В в перелитой донорской крови или ее компонентах. Впервые доказательства справедливости такого предположения были получены японскими учеными [4]. Следовательно, у реципиентов—бессимптомных носителей вирусов под влиянием болезни, при которой имеются показания к операции, а также самой операции и проведенных гемотрансфузий может нарушаться иммунобиологическое равновесие, приводящее к репликации вирусов и развитию посттрансфузионных гепатитов.

Архивирование донорской крови, начатое во многих странах, позволит в ближайшие годы получить данные о частоте развития посттрансфузионных гепатитов у реципиентов вне связи с переливанием донорской крови. Труднее было получить прямые доказательства отсутствия прогрессирования вирусных гепатитов В и С у значительной части здоровых лиц спустя 45–50 лет после обнаружения в их крови антител к HCV и РНК этого вируса.

О такой уникальной возможности проследить судьбу инфицированных HCV молодых солдат-новобранцев США недавно сообщили L.B.Seef и соавт. в статье [6], перевод которой публикуется в этом номере журнала. Главным итогом проведенного ими исследования было установление того факта, что прогрессирование заболеваний печени у HCV-положительных лиц происходит не столь часто, как у больных людей. Большинство здоровых носителей HCV живут без признаков гепатита и умирают от других заболеваний, а не от цирроза или рака печени. Важный фактор, установленный в этом исследовании, — практически одинаковая частота выявления HCV-инфекции у солдат-новобранцев в период с 1948 по 1954 г. и у солдат-новобранцев и безвозмездных доноров в настоящее время, составляющая 0,2%.

Возраст лиц, инфицированных HCV, оказывает влияние на частоту “благоприятных исходов” острых вирусных гепатитов: в возрастной группе до 30 лет благоприятные исходы отмечены у 44,5% больных, старше 60 лет — у 5,5% [2]. При проведении исследований за пределами стационаров среди здоровых молодых бессимптомных носителей

вирусов гепатитов на порядок снижается частота прогрессирования вирусных гепатитов, что свидетельствует о возможной элиминации вирусов гепатитов и развитии инфекционного иммунитета, при котором вирус не обнаруживается в плазме крови, но депонируется в печени. Так, G.H. Naydon и соавт. [3] показали, что 10 из 12 пациентов, которые были признаны РТ-ПЦР-негативными на РНК HCV в сыворотке, были РТ-ПЦР-положительными при исследовании биоптатов печени, при этом у лиц этой группы установлены значительно более низкий уровень HCV в клетках печени и низкая активность аминотрансаминаз в сыворотке крови, чем у остальных 86 больных. В настоящее время специфичность и чувствительность ИФА-тестирования антител к HCV в крови человека с помощью тест-систем 3-го поколения составляет 98–99%, поэтому нет оснований объяснять высокий процент ИФА-положительных лиц среди клинически здоровых доноров ложноположительными результатами ИФА. Например, по данным Общества Красного Креста Японии [5], частота ИФА-положительных донаций на HCV и HBV при ИФА-прескринировании 3 926 690 доноров крови почти в 100 и 700 раз выше, чем при NAT-скринировании этих же доноров (см. таблицу). Есть основания полагать, что у значительно числа ИФА-положительных доноров эти вирусы полностью элиминируются из крови или они становятся хроническими носителями этих вирусов и у них отмечается отрицательная реакция на РНК и ДНК в сыворотке.

Целью данной публикации не было стремление преуменьшить опасность отдаленных последствий вирусных гепатитов, но нельзя не видеть фактов, свидетельствующих о высокой частоте благоприятных исходов инфицирования HCV и HBV, особенно у здоровых молодых людей. Эта обнадеживающая позитивная информация должна быть доведена до сведения как широкого круга врачей, так и тех лиц, у которых получены позитивные результаты серологических и генетических исследований по выявлению этих вирусов. Важно подчеркнуть, что такие бессимптомные носители являются главными распространителями вирусных гепатитов С и В и на их выявление должна быть нацелена санитарно-эпидемиологическая служба.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федоров Е.Н., Блохина Н.П., Елов А.А. и др. Длительность бессимптомного носительства вирусов гепатитов В и С среди доноров крови и лиц группы риска // Вестн. службы крови России. – 2000. – № 1. – С. 7–8.
2. Хазанов А.И., Пономарев С.В., Кубенский Е.Н. и др. Этиологические профили и исходы острых вирусных гепатитов у больных, леченных стационарно в последние 20 лет // Рос. мед. вести. – 2000. – № 2. – С. 30–35.
3. Haydon G.H., Jarvis L.M., Blair C.S. et al. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection // Gut. – 1998. – Vol. 42. – P. 570–575.
4. Kashara M., Togashi T., Masuit T. et al. Donors blood is not always responsible for post-transfusion hepatitis. – Niigata (Japan): Niigata Red Cross Blood Center, 1998.
5. Nishioka K. SoGAT meeting 12, Nov. 17, 2000, NIBSC, GB.
6. Seeff L.B., Miller R.N., Rabkin C.S. et al. 45-Year Follow-up of Hepatitis C Virus Infection in Healthy Young Adults // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132, N 2. – P. 105–111.

#

К вопросу о возможности прогнозирования асфиксического легочного кровотечения

А.Г. Киргинцев

(Кафедра торакальной хирургии Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ)

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены механизмы депонирования крови, обусловленные ими причины непостоянства симптома кровохарканья и варианты течения легочного кровотечения. На основании клинко-патологоанатомических сопоставлений авторами сформулировано представление об асфиксии кровью как о завершающем этапе продолжающегося в течение многих часов и суток кровотечения, выявлены механизмы её возникновения. Характерные для последних клинические, рентгенографические и бронхоскопические симптомы определены в соответствии с их информативностью как достоверные и значимые. Прогнозируемая на основании их сочетания вероятность развития асфиксии кровью использована для выбора метода лечения больных: консервативное либо хирургическое.

Ключевые слова: асфиксия кровью, сочетание симптомов, выбор метода лечения.

Общепринятое лечение легочного кровотечения (ЛК) независимо от этиологии вызвавшего его заболевания предполагает последовательное проведение многокомпонентной гемостатической терапии, эндоскопической окклюзии бронха, эндоваскулярной эмболизации бронхиальных артерий и собственно хирургического лечения. По существу тактика основана на принципе пробной терапии – попытке создания условий для формирования и фиксации тромба в патологически измененном сосуде. Однако во время реализации не ограниченной какими-либо временными рамками программы консервативного лечения до изоляции источника кровотечения путем эндоскопической окклюзии бронха у 7–8% пациентов развивается асфиксия кровью [1, 3, 5], причем как при высокой интенсивности кровотечения (II–III степень по В.И. Стручкову), так и при минимальном объеме откашливаемой крови. При удалении обтуратора из бронха и попытке подготовки больного к отсроченному или плановому оперативному вмешательству вновь возникает угроза продолжения (рецидива) кровотечения и развития асфиксии кровью.

В мировой литературе отсутствуют описания случаев прогнозирования течения ЛК и его исхода.

Известен лишь способ определения риска возникновения кровотечения у больных туберкулезом легких, основанный на вычислении соотношения фибринолитической активности плазмы и содержания фибриназы [6].

Цель настоящего исследования – разработка способа прогнозирования асфиксического ЛК, который позволял бы выбрать правильную тактику лечения после обследования больного в минимальном объеме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы: 1) протоколы вскрытий 133 умерших от ЛК в 1993–1998 гг. в различных лечебных учреждениях Москвы, в том числе в Туберкулезной клинической больнице (ТКБ) № 7 (53). У 98 (73,7 %) из них ЛК было обусловлено прогрессирующим туберкулезом, у 24 (18,0 %) – раком легких, у 11 (8,3 %) – неспецифическими воспалительными и другими заболеваниями легких; 2) клиническая симптоматика и результаты лечения 1812 больных с заболеваниями органов дыхания, госпитализированных по поводу синдрома ЛК в ТКБ № 7 в эти же годы. Активный туберкулез легких был у 1591 (87,8 %) пациента, посттуберкулезные

изменения – у 100 (5,5 %), неспецифические воспалительные заболевания легких и плевры – у 63 (3,5 %), рак легкого – у 58 (3,2 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе 133 протоколов вскрытий умерших от ЛК у 75,8 % из них выявлены признаки наличия крови в просвете органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Неравномерное распределение ее на протяжении от пищевода до прямой кишки, наличие свежей крови в пищеводе и желудке, сгустков крови или содержимого цвета кофейной гущи в желудке и тонкой кишке объемом до 1,5 л, черного плотного или дегтеобразного кала в толстой кишке безусловно свидетельствовали о дискретном и длительном (до 1 сут и более) поступлении крови в ЖКТ путем ее проглатывания. Последнее происходило преимущественно на фоне сниженного и непродуктивного кашлевого рефлекса, во время глубокого или патологического сна больного, в бессознательном состоянии, включая период асфиксии. У 24 % больных кровохарканье отсутствовало вплоть до момента смерти, вследствие чего ЛК не было диагностировано прижизненно и стало находкой во время вскрытия.

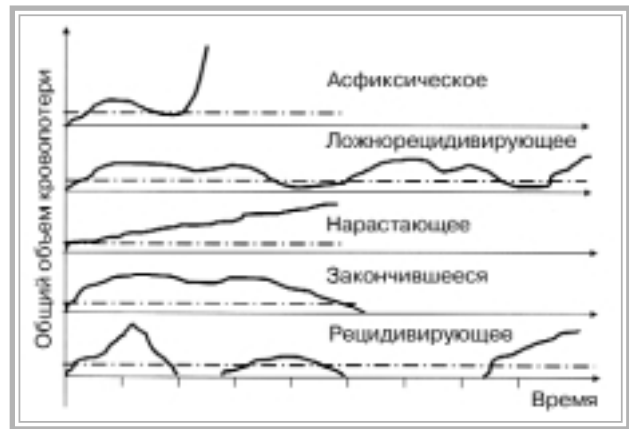
Обнаруженный феномен продолжительного проглатывания крови указал на одну из возможных причин непостоянства симптома кровохарканья и подтвердил правильность нашего представления об асфиксии как о завершающем этапе ЛК, продолжавшегося многие часы и даже сутки [3].

В результате сопоставления клинических симптомов ЛК с результатами инструментального обследования 1812 пациентов, прежде всего бронхоскопии и рентгенографии, у больных, у которых кровохарканье отсутствовало в течение 3 ч и более, были выявлены механизмы временного депонирования, а не откашливания крови при низкой интенсивности кровотечения. Временными депо крови служили полости легких, бронхи I–III порядков не вентилируемых вследствие цирротических и инфильтративных изменений отделов легкого, а также легочная ткань. Наибольший объем крови, выявленной при рентгенографии в виде уровня в абсцессе верхней доли, достигал 120 мл, а его двукратное опорожнение ошибочно принимали за рецидив и усиление кровотечения.

Обратной стороной депонирования крови является продолжение кровохарканья в течение 2–5 сут после прекращения ЛК. При значительной суффужии кровью легкого наблюдались случаи продолжавшегося до 2 нед кровохарканья.

Знание механизмов депонирования крови в легких, ЖКТ и связанного с ними непостоянства симптома кровохарканья позволило выделить 5 клинических вариантов (см. рисунок) легочных кровотечений [2]:

первый вариант – асфиксическое (суффокатор-



Динамика общей кровопотери при различных клинических вариантах ЛК.

но-удушающее) кровотечение, которое характеризуется быстрым, в том числе молниеносным, развитием гипоксии, гиперкапнии и критическим нарушением кровообращения в результате частичной или тотальной обтурации трахеобронхиального дерева кровью и аспирации ее в легочную ткань. Реанимационные мероприятия в терминальной стадии такого кровотечения неэффективны в 90% случаев и более даже в условиях специализированного торакального отделения, в том числе на операционном столе;

второй вариант – непрерывное, волнообразно продолжающееся кровотечение, при котором по ряду причин, в том числе под воздействием многокомпонентной гемостатической терапии, интенсивность поступления крови в трахеобронхиальное дерево и легочную ткань, а также количество экспекторированной крови колеблется в значительных пределах, в том числе существенно уменьшаются, в результате чего периодически создается полная иллюзия прекращения кровотечения. Это ложнорецидивирующее ЛК, при котором возникают наибольшие трудности как в диагностике, так и при выборе оптимальной лечебной тактики и часто развиваются гемоаспирационный пульмонит и пневмония;

третий вариант – первоначально проявляющееся монотонным кровохарканьем и на протяжении одних или нескольких суток медленно, но неуклонно усиливающееся ЛК. При продолжении гемостатической терапии этот вариант часто переходит во второй или даже первый, сопровождается развитием гемоаспирационного пульмонита и пневмонии, особенно у больных с хроническими формами бронхита и пониженным, в том числе под влиянием лекарственных средств, кашлевым рефлексом;

четвертый вариант – закончившееся (состоявшееся) ЛК, которое характеризуется сравнительно быстрым прекращением кровохарканья и полным отсутствием крови либо наличием ее следов при

трахеобронхоскопии. Наиболее достоверным признаком прекращения кровотечения является полное отсутствие следов крови в “заинтересованном” бронхе при повторной трахеобронхоскопии, которую выполняют через 1–2 сут после предыдущей;

пятый вариант – рецидивирующее легочное кровотечение. Под рецидивом необходимо понимать повторный эпизод ЛК, возникающий в любой промежуток времени (несколько суток, недель, месяцев, лет) после стойкого прекращения предыдущего кровотечения. При этом ранний рецидив (от 2 до 14 сут) может возникнуть как на фоне сохранения или развития последствий кровоизлияния и кровопотери в виде гемоаспирационного пульмонита и пневмонии, постгеморрагической анемии, гиповолемии, активации туберкулезного и неспецифического воспалительного процесса в легких, так и при их полном отсутствии. Интервалы между рецидивами ЛК у каждого больного могут быть различными, а сами рецидивы далеко не всегда повторяют предыдущий эпизод кровотечения, и любой из них может приобрести асфиксический характер.

Каких-либо особенностей течения описанных вариантов ЛК у больных туберкулезом, неспецифическими воспалительными и онкологическими заболеваниями органов дыхания не отмечено.

Процентное соотношение вариантов ЛК, оцененное после завершения лечения, было следующим: асфиксический – 2,9%, нарастающий – 1,0%, ложнорецидивирующий – 20,0%, состоявшийся – 66,4%, рецидивирующий – 9,7%.

Дальнейший анализ последствий депонирования крови, в том числе с проведением клинко-патологоанатомических сопоставлений, позволил установить три основных механизма развития асфиксии кровью:

первый – остро нарастающее в результате увеличения дефекта стенки сосуда (большого или малого круга кровообращения вследствие аррозии либо разрыва) кровоизлияние в трахеобронхиальное дерево с его частичным или тотальным заполнением и одновременной аспирацией крови в здоровые сегменты легких;

второй – одномоментное опорожнение в трахеобронхиальное дерево постепенно заполнившейся кровью в течение нескольких часов или суток гигантской полости или системы сообщающихся внутрилегочных и плевральных полостей;

третий – одномоментное опорожнение за несколько часов заполнившегося кровью бронхиального дерева одного по разным причинам вентилируемого легкого в трахею и крупные бронхи контралатерального легкого.

При первом механизме развития асфиксии причиной прекращения газообмена является быстрое заполнение трахеобронхиального дерева жидкой кровью, т.е. по существу аутоутопление. Во втором и третьем механизмах основную роль играет перекрытие просвета трахеи или главного бронха един-

ственного вентилируемого легкого крупным сгустком или сгустками и жидкой кровью, поступившими из бронхов практически не участвующего в газообмене (вследствие деструктивных, инфильтративных, цирротических изменений или суффузии легочной ткани кровью) контралатерального легкого. Возможен и комбинированный механизм развития асфиксии кровью. При всех механизмах obturации трахеобронхиального дерева кровью, как правило, предшествует ухудшение газообмена в одной или нескольких наиболее вентилируемых долях легких в результате постепенно нарастающей гемоаспирации.

Установлены характерные для различных механизмов развития асфиксии кровью и определены в соответствии с их информативностью как достоверные (13) и значимые (8) клинические, рентгенографические и бронхоскопические симптомы, при определенном сочетании которых можно прогнозировать переход имеющегося варианта ЛК в асфиксический [4] следующим образом.

Предварительно осуществляют контролируемую искусственную гипотензию ганглиоблокаторами (пентамин, бензогексоний) и нитратами (нитросорбид), проводят клиническое, рентгенографическое и бронхоскопическое исследования, по показаниям выполняют эндоскопическую окклюзию зонального для источника кровотечения долевого (сегментарного) бронха. Согласно их результатам устанавливают вероятность асфиксии кровью и необходимое лечение. При сочетании хотя бы одного достоверного (см. таблицу) клинического, одного рентгенографического и одного бронхоскопического (всего 3) симптомов прогнозируют высокую вероятность возникновения асфиксии кровью и определяют показания к ургентной операции. В случае добавления к стандартному сочетанию 3 указанных симптомов еще одного достоверного прогнозируют крайне высокую вероятность асфиксии кровью и также устанавливают показания к ургентной, как правило, экстренной операции. При сочетании достоверных клинического и рентгенографического симптомов со значимым бронхоскопическим, а также достоверного бронхоскопического симптома с любым количеством значимых или 3 значимых симптомов различных групп прогноз асфиксии кровью считают вероятным. После эффективной эндоскопической окклюзии бронха и окончательной остановки ЛК больного целенаправленно готовят к плановому (через 2–3 нед) оперативному вмешательству с целью предупреждения рецидива ЛК. При наличии менее 2 значимых симптомов прогноз считают сомнительным и назначают комплексную гемостатическую терапию.

Допущенные в 3 случаях отступления от этой тактики в связи с тем, что врачи не приняли во внимание высокую и крайне высокую вероятность асфиксии или отказ больных от операции, закончились выполнением реанимационных мероприятий с

Симптомы асфиксического ЛК

Достоверные симптомы		Значимые симптомы
Клинические	<p>Не уменьшающееся по интенсивности в течение 6 ч откашливание чистой крови при достигнутой с помощью ганглиоблокаторов и нитратов предельно допустимой* искусственной гипотонии</p> <p>Прогрессивно нарастающая дыхательная недостаточность с уменьшением насыщения гемоглобина кислородом менее 75%</p> <p>–</p>	<p>Не уменьшающееся по интенсивности в течение 6 ч откашливание чистой крови при недостаточной или неустойчивой искусственной гипотонии ганглиоблокаторами и нитратами</p> <p>Исходная хроническая дыхательная недостаточность II–III стадии</p> <p>Выраженная гипертрофия и перегрузка правых отделов сердца по данным ЭКГ или другие объективные признаки хронического легочного сердца</p>
Рентгенографические	<p>Бессознательное состояние или продолжающаяся ИВЛ</p> <p>Зона свежей деструкции в корне C_{VI} или C_{III} более 2 см в наибольшем измерении</p> <p>Полость со сформированными стенками в корне C_{VI} более 4 см в диаметре</p> <p>Гигантская полость (6 см и более) или система полостей, занимающих 2–3 сегмента легкого и более</p> <p>Уровень крови в полости легкого шириной 4 см и более</p> <p>Цирроз одного легкого с выявляемыми полостями и без них</p> <p>Двусторонние цирротические или обширные деструктивные изменения с исключением из вентиляции двух и более долей легких при наличии двусторонней аспирации крови в остальные отделы легких</p>	<p>Глубокий медикаментозный или наркотический сон</p> <p>Полости в легких иных локализаций (наличие зоны свежей деструкции более 2 см в наибольшем измерении в корне любых сегментов, кроме C_{III} и C_{VI}, наличие полостей со сформированными стенками более 4 см в диаметре в любых сегментах, кроме C_{VI})</p> <p>–</p> <p>–</p> <p>Цирроз одной доли легкого</p> <p>–</p>
Бронхоскопические	<p>Продолжающееся поступление крови из долевого бронха при obturации кровью одного из долевого бронхов контралатерального легкого или тотальной аспирации крови в это легкое</p> <p>Струйное поступление крови из любого долевого бронха</p> <p>Продолжающееся поступление крови через правильно установленный в долевого или сегментарный бронх поролоновый obturator</p> <p>Возникновение через 1–3 сут после удаления obturatorа из долевого бронха рецидива ЛК, аналогичного предшествующему эпизоду кровотечения по интенсивности и неэффективности других способов гемостатической терапии, помимо окклюзии бронха</p>	<p>Поступающая из долевого бронха в виде дорожки кровь при наличии помарок крови в долевого и сегментарных бронхах другого легкого</p> <p>Продолжающееся поступление крови в виде дорожки из-под выполняющего долевого бронхоструста</p> <p>–</p> <p>–</p>

* Под предельно допустимой искусственной контролируемой гипотонией понимали снижение АД ганглиоблокаторами на 30–50 мм рт. ст. ниже “рабочих” цифр, но не ниже уровня, достаточного для обеспечения коронарного кровотока и почечной фильтрации.

Примечание. Учитывали бронхоскопические симптомы, выявленные на фоне достигнутой искусственной контролируемой гипотензии, а также рентгенографические симптомы деструктивных, инфильтративных и цирротических изменений сегментов, долей и легких при условии подтвержденной при трахеобронхоскопии локализации в них источника кровотечения.

эндоскопической установкой бронхообтуратора и даже летальным исходом. Приведем пример.

Больной Х., 40 лет, житель г. Москвы, 19.05.98 г. в связи с легочным кровотечением был переведен в торакальное отделение ТКБ № 7 из Городского противотуберкулезного диспансера, в котором с 17.03 получал лечение по поводу диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации и распада, ВК+. За 6 ч до перевода начал откашливать чистую кровь (суммарно 250 мл).

При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. В приемном покое продолжал откашливать мокроту с примесью крови. На обзорной рентгенограмме определялись множественные очаговые тени в обоих легких, преимущественно слева. Признаков деструктивных изменений не обнаружено. Через 2 ч после госпитализации выполнена фибробронхоскопия. С учетом наличия жидкой крови на стенках левого бронхиального дерева, исходящего из B_{IV} сгустка и отсутствия поступления крови после санации бронхов был сделан ошибочный вывод о состоявшемся кровотечении из B_{IV} слева. Выбрана консервативная тактика ведения больного: продолжены гемостатическая терапия, искусственная гипотензия со снижением АД до 90/60 мм рт. ст. и разгрузка малого круга нитросорбидом. В течение ночи больной откашливал небольшое количество мокроты (единичные плевки) со значительной примесью крови. В 9 ч утра 20.05 были выполнены томограммы легких: выявлены свежие деструктивные изменения C_{VI} слева до 4 см в наибольшем измерении. В 12 ч в связи с увеличением количества откашливаемой крови, т.е. наличием нарастающего варианта ЛК на фоне проводимой в течение более 6 ч предельно допустимой искусственной гипотензии, больному была проведена жесткая трахеобронхоскопия под наркозом: выявлено струйное поступление крови из B_{VI} слева с массивным затеком крови в правое бронхиальное дерево. После установки поролонового обтуратора в левый нижнедолевой бронх с полным перекрытием устья B_{VI} поступление крови в бронхиальное дерево прекратилось. Просветы левого верхнедолевого бронха и бронхиальных ветвей справа санированы: удалены кровь и мокрота. Больной экстубирован при восстановлении самостоятельного дыхания и переведен в отделение реанимации.

С учетом наличия клинического, рентгенографического и бронхоскопического симптомов (обозначены выше) была спрогнозирована высокая вероятность развития асфиксического ЛК и предложено отсроченное на 2–3 сут оперативное вмешательство. Указанный промежуток времени был бы достаточен для устранения обтурации и частично аспирации кровью при условии изоляции источника кровотечения окклюдором. Однако в связи с тем, что большинство участвовавших в консилиуме хирургов надеялись на остановку кровотечения

в результате образования фиксированного к бронху сгустка крови за поролоновым обтуратором и возможность проведения радикальной операции на левом легком после полного разрешения в течение ближайших 2–3 нед двусторонней гемоаспирации (что в целом можно охарактеризовать как недооценку опасности гибели больного от асфиксии), было принято решение об отсутствии необходимости в urgentной операции. Обтуратор удален утром 22.05. В отделении реанимации продолжена круглосуточная многокомпонентная гемостатическая терапия, в том числе искусственная гипотензия пентамином, с поддержанием АД на уровне 90/60 мм рт. ст. Больной продолжал откашливать серозную мокроту с прожилками крови.

Через 3 сут, 25.05, пациент вновь начал откашливать жидкую кровь и сгустки. При экстренной жесткой трахеобронхоскопии обнаружено интенсивное поступление крови из нижнедолевого бронха слева, сопровождавшееся ее забросом в правое легкое. Вновь был установлен поролоновый обтуратор в нижнедолевой бронх, трахеобронхиальное дерево освобождено от крови. С учетом присоединения к 3 уже имевшимся достоверным симптомам асфиксического ЛК еще одного достоверного бронхоскопического (возникновение через 1–3 сут после удаления обтуратора из долевого бронха рецидива ЛК, аналогичного предшествовавшему эпизоду кровотечения) спрогнозирована крайне высокая вероятность возникновения асфиксического ЛК и принято решение о выполнении экстренного оперативного вмешательства. В качестве оптимального в условиях массивной двусторонней аспирации крови вида операции выбран коллапсохирургический – задний экстраплевральный пневмолиз.

В условиях продолжавшейся после бронхоскопии общей анестезии с ИВЛ больной был перевернут на живот на операционном столе. По паравертебральной линии слева рассечены мягкие ткани, поднадкостнично выделен и резецирован на протяжении 6 см от шейки задний отрезок VII ребра. Тупым путем выполнена отслойка париетальной плевры: медиально – до аорты, латерально – до задней подмышечной линии, вверх и вниз – на 6 см. Наложены швы на рану с формированием “окна” в задней грудной стенке размером 4×2 см. Образовавшаяся экстраплевральная полость заполнена 4 салфетками, что привело к поджатию C_{VI} с находившейся в нем полостью распада и источником ЛК. По окончании операции обтуратор из нижнедолевого бронха удален. Поступления крови в трахеобронхиальное дерево не отмечено.

В течение 40 дней постепенно уменьшали количество вводимых в полость салфеток, что привело к частичному расправлению легкого. 06.07 выполнена пластика остаточной экстраплевральной полости размером 14×7×2 см мышечным лоскутом на ножке. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной выписан 27.07: у него на

блюдались рентгенографические признаки формирующегося рубца в зоне ранее определявшейся деструкции C_{VI} и прекратилось выделение микобактерий туберкулеза.

При анализе результатов хирургического лечения через 2 года установлены дальнейшая стабилизация туберкулезного процесса в оперированном легком, отсутствие полостей и рецидивов ЛК, устойчивое прекращение бактериовыделения (ВК-).

Всего с 1996 по 1998 г. на основании прогнозируемой крайне высокой и высокой вероятности развития асфиксического кровотечения оперированы в ургентном порядке 27 больных. Еще 15 больным, у которых установлена возможная вероят-

ность кровотечения, в зональный для источника кровотечения бронх установлен поролоновый окклюдор. У 10 больных риска возникновения асфиксии кровью не выявлено. Им была произведена операция в плановом порядке с целью предупреждения рецидива ЛК.

В целом применение описанного способа позволило уменьшить частоту летальных исходов от асфиксического кровотечения в 2,6 раза, что свидетельствует о его достаточно высокой эффективности. Перспективы упрощения методики получения прогноза связаны с создаваемой компьютерной версией способа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дитятков А.Е., Митина Л.М., Черняева Х.А., Васильева И.Р. Значение декомпенсации хронического легочного сердца в непосредственной причине смерти больных туберкулезом // Тез. докладов IV съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров. – Йошкар-Ола, 1999. – С. 15.
2. Иванов А.В., Киргинцев А.Г., Свистунов Б.Д., Соколова И.А. К проблеме легочных кровотечений // Материалы Всероссийской научно-практической конференции “Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии”. – СПб, 1997. – С. 219–221.
3. Иванов А.В., Флигель Д.М., Киргинцев А.Г. и др. Клинико-анатомическое значение нахождения крови в желудочно-кишечном тракте у умерших от легочного кровотечения // Пробл. туб. – 1999. – № 5. – С. 40–44.
4. Киргинцев А.Г., Иванов А.В. Способ прогнозирования асфиксического легочного кровотечения (Патент на изобретение №2156109 от 20.09.2000) // Бюлл. изобретений. – 2000. – № 26.
5. Уварова О.А., Терехова Т.Г. Вопросы танатогеनेза туберкулеза на современном этапе // Пробл.туб. – 1984. – № 12. – С. 9–12.
6. Худзик Л.Б., Кузник Б.И., Киричук В.Ф. Геморрагические осложнения у больных туберкулезом легких. – Саратов, 1988.

SUMMARY

Referring the possibility to prognosticate the asphyxial pulmonary hemorrhage.

Kirgintsev A.G.

The article studies the mechanisms of blood accumulation, its reasons, which influence upon the process of irregularity of bloodhawking, and various outcomes of pulmonary hemorrhage. On the basis of clinical and pathoanatomical correlations, the authors have formed an idea about the blood asphyxia as a final stage of continuous (during several hours or days) hemorrhage, as well as the mechanisms of its origin was also revealed. The characteristic features of symptoms, namely, clinical, roentgenographycal and bronchoscopical were considered as significant and reliable in accordance with their relative information. The probability, which was made on the basis of its correlation referring the development of blood asphyxia, was applied for choosing the method of treatment, i.e. conservative or surgical.

Key words: blood asphyxia, correlation of symptoms, treatment method choosing.

Удлинение и дисперсия интервала Q-T как маркеры “синдрома реперфузии” у больных с острым инфарктом миокарда

А.М. Шилов, М.В. Мельник, М.С. Дулаева

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

РЕЗЮМЕ

Удлинение и дисперсия интервала Q-T являются предикторами аритмий при “синдроме реперфузии”. В основе развития “синдрома реперфузии” лежит постишемическое неуправляемое вхождение кальция в кардиомиоцит на фоне тотальной гипомagneзиемии, что приводит к усилению электрической гетерогенности и нарушению диастолической функции миокарда. Внутривенное введение сульфата магния при осуществлении тромболитической терапии является эффективным средством профилактики “синдрома реперфузии”.

Ключевые слова: “синдром реперфузии”, инфаркт миокарда, сульфат магния.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – болезнь века. В структуре причин летальных исходов при ИБС ведущее место занимает инфаркт миокарда (ИМ). В последние десятилетия в клинической практике отмечается распространение ИМ с частой инвалидизацией в социально-значимой группе населения, что определяет актуальность изучения механизмов развития осложнений и внедрения новых концепций лечения ИМ [1–4].

Ключевая роль тромбоза коронарных артерий в развитии ИМ доказана результатами многочисленных патологоанатомических и ангиографических исследований, проведенных в первые часы формирования патологического процесса. Одновременно зафиксировано снижение частоты возникновения тромботической окклюзии инфарктозависимых коронарных артерий на 20–30% в отдаленные (более 6 ч) сроки развития ИМ, что было объяснено спонтанным тромболизисом. Современная концепция лечения ИМ постулирует необходимость проведения тромболитической терапии (ТЛТ) в первые часы после развития ИМ [5, 7, 8, 9].

Однако накопленный экспериментальный и клинический опыт лечения ИМ свидетельствует, что спонтанный и искусственный тромболизис – “обоюдоострый меч”, нередко вызывающий развитие “синдрома реперфузии” [6, 10].

Составляющими компонентами “синдрома реперфузии” являются сложные нарушения ритма

сердечной деятельности, нарастание сердечной недостаточности в результате нарушения диастолической фазы в работе миокарда левого желудочка, распространение зоны ИМ в виде постишемического контрактурного некроза, нередко заканчивающегося летальным исходом.

В связи с высокой летальностью в первые часы развития ИМ, возникновением осложнений и отсутствием ожидаемого положительного эффекта от ТЛТ кардиологам необходимо решить ряд вопросов: как часто развивается “синдром реперфузии”; что лежит в основе развития этого феномена; какие диагностические критерии характерны для этого синдрома; какие методы лекарственной терапии эффективны при лечении и профилактике “синдрома реперфузии”? Отсутствие единого ответа на указанные вопросы определяет актуальность изучения проблемы “синдрома реперфузии” в программе лечения ИМ.

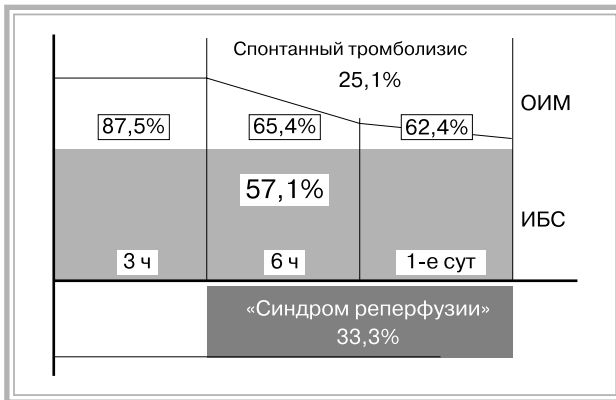
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенных нами исследованиях при ретроспективном анализе 104 историй болезни больных ИБС, которым проводили коронарографическое исследование с целью изучения состояния коронарного русла, установлено, что у 14 больных были различные формы ИБС (контрольная группа) и у 90 – ИМ (1-е сутки после развития). Возрастной

состав больных ИМ ($56,2 \pm 5,1$ года) статистически не отличался от такового больных ИБС контрольной группы ($58,7 \pm 7,8$ года; $p > 0,05$).

Согласно данным анамнеза, длительность заболевания у больных контрольной группы и больных с ОИМ существенно не различалась и в среднем составила $8,75 \pm 1,2$ и $9,12 \pm 1,3$ года соответственно ($p > 0,05$). Постинфарктный кардиосклероз выявлен у 9 (64,3%) больных контрольной группы и у 53 (58,9%) пациентов с ОИМ.

В контрольной группе при селективной коронарографии у 8 (57,1%) больных обнаружена тотальная окклюзия коронарных артерий, у 5 (35,1%) – окклюзия одной коронарной артерии, у 3 (21,4%) – двух коронарных артерий, у 6 (42,8%) больных – стеноз коронарных артерий различной степени выраженности. Состояние коронарного русла больных ИБС (контрольная группа) с учетом возраста и анамнеза заболевания представляет собой своеобразный фон для больных с ОИМ (см. рисунок).



Частота выявления атеросклеротической и тромботической окклюзии коронарных артерий, развития спонтанного тромболитизиса и «синдрома реперфузии» у больных ИБС и ОИМ в различные сроки коронарографического исследования.

Больные с ОИМ, которым проводили селективную коронарографию, в зависимости от сроков начала заболевания и продолжительности исследования были разделены на 3 подгруппы:

- первая подгруппа – 16 больных, которым коронарографию проводили в первые 3 ч после развития ОИМ;
- вторая подгруппа – 26 больных, которым коронарографию проводили в первые 6 ч;
- третья подгруппа – 48 больных, которым коронарографию проводили в 1-е сутки.

Идентичность подгрупп по возрасту больных, анамнезу заболевания, продолжительности коронарографического исследования позволяет предположить пространственную и временную модель причин и событий, имеющих место при развитии ОИМ.

В подгруппах больных с ОИМ окклюзия коронарных артерий в первые 3 ч выявлена у 14

(87,5%) больных, в первые 6 ч – у 17 (65,4%), при более продолжительном течении заболевания (не более 1 сут) – у 30 (62,4%) (см. рисунок).

Согласно полученным данным, можно предположить, что в первые 6 ч развития ИМ, причиной которого послужил тромбоз коронарных артерий, у 25,1% больных имеет место спонтанный тромболитизис (в первые 3 ч развития ИМ окклюзия выявлена у 87,5% больных, а в последующие 6 ч от начала заболевания – у 62,4%).

В первых двух подгруппах у 28 (66,7%) из 42 больных с ОИМ была проведена успешная реканализация коронарных артерий с помощью внутривенного введения стрептокиназы («Авелизин», Германия) в дозе 400 000 ЕД в 1 ч, у 9 больных – с предварительной механической реканализацией гибким проводником, что было подтверждено результатами повторной коронарографии, проведенной через 40–50 мин. В течение всего периода проведения ТЛТ с целью профилактики «синдрома реперфузии» внутривенно капельно вводили сульфат магния («Кормагезин 400», фирма «Вёрваг Фарма», Германия) из расчета 0,5–0,6 г в 1 ч.

Как отмечено выше, восстановление коронарного кровотока может спровоцировать развитие «синдрома реперфузии», клинически проявляющегося приступами ангинозных болей, различными нарушениями ритма сердечной деятельности и отрицательной динамикой сегмента ST (увеличение его депрессии или элевации) на ЭКГ.

В процессе наблюдения за больными в момент проведения успешной реканализации и в течение 4–6 ч после нее ни в одном случае не было отмечено ангинозного статуса как признака «синдрома реперфузии». При мониторинговании ЭКГ у 5 (17,9%) больных с ОИМ после восстановления коронарного кровотока в течение короткого периода времени отмечалась редкая желудочковая экстрасистолия, купированная ускоренным введением сульфата магния в течение 10 мин, и только в одном случае потребовалось дополнительное введение лидокаина (100 мг внутривенно).

В первых двух подгруппах больных с ОИМ, которым была проведена эффективная ТЛТ, умерли 2 (7,14%) пациента, в подгруппе больных с ОИМ, которым ТЛТ не проводили, – 16 (25,8%). На вскрытии тромбоз коронарных артерий был подтвержден в 16 из 18 случаев: в одном случае смерть наступила в результате разрыва миокарда и гемотампонады, в остальных – от острой сердечной недостаточности на фоне сложных нарушений ритма сердечной деятельности (см. табл. 1).

При анализе ЭКГ у всех умерших больных с ОИМ выявлено удлинение интервала Q-T в среднем до $0,41 \pm 0,075$ с, что превышало должную величину ($0,34 \pm 0,067$ с), вычисленную по формуле Базета:

$$Q-T_{\text{долж.}} = K\sqrt{R-R},$$

где K – коэффициент: для мужчин – 0,37, для жен-

щин – 0,40; R–R – временной интервал между соседними зубцами R на ЭКГ.

Одновременно отмечалась дисперсия интервала Q–T (DQ–T, которую определяли как разницу между максимальным и минимальным значениями интервала Q–T, измеренного во всех 12 отведениях ЭКГ: $DQ-T = Q-T_{\max} - Q-T_{\min}$) в среднем до $71,23 \pm 0,54$ мс, что свидетельствовало о выраженной электрической гетерогенности миокарда как источника фатальных нарушений ритма с развитием пароксизмов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

Действительно, причиной летальных исходов в указанной группе больных с ОИМ в 88,2% случаев (15 историй болезни) явились зарегистрированные на ЭКГ политопные экстрасистолы с феноменом R на T, перешедшие в желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков.

Таким образом, на основании результатов проведенного анализа 104 историй болезни больных с различными формами коронарной патологии можно констатировать: в 87,5% случаев причиной развития ОИМ является тромбоз коронарных артерий, что подтверждают и данные литературы [5–7]. В 25% случаев и чаще в первые часы развития ИМ наблюдается спонтанный тромболитизис. Спонтанное восстановление коронарного кровотока на фоне электрической гетерогенности миокарда в 33,3% случаев может привести к развитию “синдрома реперфузии” [11, 12].

С целью изучения частоты и механизмов развития “синдрома реперфузии” обследовано 72 больных с ОИМ в первые 6 ч от начала болевого приступа. В этот временной интервал происходит формирование некроза сердечной мышцы и потенциально возможно медикаментозное воздействие на область ИМ. Этот период репрезентативен в отношении достоверности тромботической окклюзии и восстановления коронарного кровотока под действием ТЛТ.

Средний возраст больных составил $53,8 \pm 4,7$ года. Диагноз ОИМ был установлен на основании критериев ВОЗ: клиника ангинозного приступа, характерные изменения ЭКГ, повышение активности ферментов крови (КФК). Всем больным проводили ТЛТ урокиназой (“Пурацин”, фирма “Склав”, Италия). Пурацин вводили внутривенно капельно в дозе 1 750 000 МЕ (в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия) в течение 60 мин с последующим введением гепарина (1000 ЕД в 1 ч).

Одновременно с проведением ТЛТ у 40 больных с ОИМ (исследуемая группа) внутривенно капельно вводили кормагnezин 400 (“Вёрваг Фарма”, Германия) со скоростью 0,5–0,6 г в 1 ч (максимальная суточная доза сульфата магния 17,5 г); 32 больным с ОИМ (контрольная группа) проводили ТЛТ без введения кормагnezина 400.

У всех больных осуществляли мониторинг ЭКГ с оценкой длительности и дисперсии интерва-

ла Q–T как маркеров восстановления коронарного кровотока и предикторов аритмий, определением количества отведений с патологическим зубцом Q и смещенным (более чем на 2 мм от изолинии) сегментом ST. Длительность интервала Q–T сравнивали с нормативным показателем $Q-T_{\text{долж}}$, рассчитанным по формуле Базета (см. выше). До и после лечения у всех больных исследовали состояние центральной гемодинамики с помощью эхокардиографии и определяли концентрацию кальция и магния в сыворотке и эритроцитах крови (у 40 пациентов исследуемой и 10 – контрольной группы).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена динамика суммы отведений ЭКГ с патологическим зубцом Q до и после ТЛТ.

В контрольной группе больных, в которой проводили ТЛТ без внутривенного введения кормагnezина 400, достоверной динамики количества отведений с патологическим зубцом Q к контрольным срокам исследования не отмечено (различия статистически недостоверны – $p > 0,05$), что позволяет сделать предположение об ограничении зоны некроза. В исследуемой группе больных с ОИМ (ТЛТ с внутривенным введением кормагnezина 400) выявлена статистически достоверная ($p < 0,01 - 0,001$) положительная динамика в уменьшении количества отведений ЭКГ с патологическим зубцом Q, что косвенно свидетельствует об уменьшении зоны повреждения и сохранении жизнеспособности миокарда в результате ингибирования вхождения кальция в кардиомиоцит в области ишемии препаратами магния.

При определении концентрации магния и кальция в сыворотке и эритроцитах крови у 50 больных с ОИМ отмечена тотальная потеря магния: в сыворотке на 43,9%, т.е. практически в 2 раза ($0,46 \pm 0,026$ ммоль/л при норме $0,82 \pm 0,09$ ммоль/л), в эритроцитах на 25,2% ($1,728 \pm 0,038$ ммоль/л при норме $2,31 \pm 0,083$ ммоль/л). Тоталь-

Таблица 1

Динамика суммы отведений ЭКГ с патологическим зубцом Q у больных с ОИМ до и после ТЛТ

Время регистрации ЭКГ	Сумма отведений с патологическим зубцом Q	
	контрольная группа	исследуемая группа
До лечения	$0,8 \pm 0,05$	$0,775 \pm 0,065$
От начала лечения:		
6 ч	$1,1 \pm 0,3$	$0,95 \pm 0,021$
12 ч	$1,2 \pm 0,25$	$0,825 \pm 0,028$
24 ч	$1,05 \pm 0,3$	$0,55 \pm 0,02$
7 сут	$1,1 \pm 0,2$	$0,54 \pm 0,02$

ная гипомагниемия сопровождалась снижением концентрации кальция в сыворотке на 55,6% ($1,08 \pm 0,034$ ммоль/л при норме $2,43 \pm 0,091$ ммоль/л) и повышением ее в эритроцитах на 37,7% ($1,79 \pm 0,043$ ммоль/л при норме $1,3 \pm 0,043$ ммоль/л). С учетом механизма единообразия действия можно с высокой степенью достоверности предположить аналогичную динамику изменений концентраций магния и кальция в сердечной мышце у больных с ОИМ. После внутривенной инфузии сульфата магния из расчета 0,5 – 0,6 г в 1 ч концентрация магния в сыворотке и эритроцитах крови соответственно повысилась на 94,6% (практически в 2 раза) и 30,8% без существенной, статистически достоверной динамики концентрации кальция в исследуемых средах.

На фоне тотальной гипомагниемии у больных с ОИМ зарегистрированы удлинение интервала $Q-T$ до $0,43 \pm 0,062$ с, что больше должной величины на 30,3%, а также его выраженная дисперсия – $DQ-T = 89,5 \pm 6,71$ мс, что на 466,5% больше $DQ-T$ в контрольной группе.

Важную роль снижения концентрации магния в увеличении длительности интервала $Q-T$ и появлении $DQ-T$ подтверждает тесная отрицательная корреляционная связь: $r_{Q-T - Mg_c} = -0,81$, $r_{Q-T - Mg_s} = -0,78$; $r_{DQ-T - Mg_c} = -0,86$, $r_{DQ-T - Mg_s} = -0,84$ ($p < 0,001$), т.е. чем меньше экстрацеллюлярного магния, а следовательно, и внутриклеточного, тем больше длительность интервала $Q-T$ и его дисперсия, являющиеся предикторами тяжелых аритмий сердечной деятельности – основных компонентов “синдрома реперфузии”.

Динамика дисперсии интервала $Q-T$ в зависимости от сроков развития и лечения ИМ представлена в табл 2.

Обращает на себя внимание значительное увеличение $DQ-T$ в обеих группах больных в момент поступления в стационар, сочетающееся с единичными и политопными желудочковыми экстрасистолами (до лечения у 84,7% больных с ОИМ).

После лечения сульфатом магния в исследуе-

мой группе больных с ОИМ зарегистрировано уменьшение длительности и дисперсии интервала $Q-T$ на 16,1 и 58,5% соответственно, что свидетельствует о снижении электрической гетерогенности миокарда. В исследуемой группе больных с ОИМ снижение электрической гетерогенности миокарда сопровождалось уменьшением выраженности нарушений ритма с 92,5 до 27,5%, в то время как в контрольной группе больных с ОИМ, в которой магниальную терапию не проводили, частота нарушений ритма сердечной деятельности практически сохранилась на прежнем уровне (82%), в связи с чем потребовалось дополнительное введение антиаритмических препаратов (лидокаин внутривенно в дозе от 80 до 160 мг).

Нарушение внутриклеточного соотношения Ca/Mg в пользу кальция приводит к нарушению диастолической функции миокарда, насосной деятельности сердца и появлению сердечной недостаточности (СН). ФСВ – интегральный показатель насосной деятельности сердца, является производной величиной диастолической и систолической функций миокарда левого желудочка. Исходное снижение ФСВ у больных с ОИМ на 26,3% ($46,86 \pm 5,23\%$) по отношению к контрольной величине ($63,6 \pm 3,2\%$) в основном обусловлено значительным уменьшением КДОЛЖ – на 12,7%, что свидетельствует о нарушении диастолической функции миокарда, которое влечет за собой еще большее нарушение последующей систолы – КСОЛЖ увеличился на 26,2%. Изменения диастолического расслабления и последующей систолы приводят к уменьшению ударного объема (УО) сердца на 35,6% по отношению к нормативным показателям ($75,2 \pm 5,82$ мл). Минутный объем (МО) сердца – производная величина от ЧСС и УО. При значительном уменьшении УО относительное сохранение должного МО ($4,09 \pm 0,33$ л/мин) обеспечивается за счет учащения ритма сердечной деятельности – $84,5 \pm 6,1$ уд/мин, превышающего контрольную величину на 12,5%, что энергетически невыгодно для ишемизированного миокарда и приводит к увеличению потребления кислорода миокардом на фоне сниженного коронарного кровотока.

После лечения к 12-му часу исследования отмечено значительное улучшение показателей насосной деятельности сердца в исследуемой группе больных с ОИМ: МО достиг $5,43 \pm 0,39$ л/мин (на 32,8% больше исходной величины), УО увеличился до $66,4 \pm 5,6$ мл (на 37,2% больше исходной величины), ФСВ возросла на 14,8%, причем только благодаря улучшению релаксационных качеств миокарда – КДОЛЖ увеличился до $120,4 \pm 7,8$ мл (на 16,5%) при неизменном КСОЛЖ.

Улучшение основных показателей насосной деятельности сердца, в основном за счет устранения эффекта “незавершенной диастолы”, повлекло за собой компенсацию клинических признаков СН (второй компонент “синдрома реперфузии”): часто-

Таблица 2

Динамика дисперсии интервала $Q-T$ у больных с ОИМ в зависимости от сроков лечения

Время регистрации ЭКГ	Сумма отведений с патологическим зубцом Q	
	контрольная группа	исследуемая группа
До лечения	$57,5 \pm 8,0$	$54,5 \pm 7,8$
От начала лечения:		
6 ч	$66,37 \pm 9,1$	$52,3 \pm 8,2$
12 ч	$59,1 \pm 6,3$	$31,4 \pm 5,5$
24 ч	$62,3 \pm 7,4$	$26,3 \pm 2,4$
7 сут	$64,2 \pm 4,3$	$23,6 \pm 4,1$

Таблица 3

Сравнительный анализ клинических результатов лечения больных с ОИМ контрольной и исследуемой групп

Показатель	Тромболизис (урокиназа)	Тромболизис + кормагезин
Всего больных ИБС	32	40
“Синдром реперфузии”	10 (31,25 %)	2 (5 %)
Нарушения ритма	7 (21,9 %)	–
Кардиогенный шок	2 (6,28 %)	1 (2,5 %)
СН	3 (9,35 %)	1 (2,5 %)
Летальность	5 (15,6 %)	3 (7,5 %)

та развития СН (2–3-й класс по Киллипу – Кимбаллу) снизилась с 28,5 до 17,5% к концу 1-х суток, в то время как в контрольной подгруппе больных с ОИМ (без терапии сульфатом магния) к указанному сроку наблюдалось повышение частоты развития СН до 30%. Аналогичная динамика прослеживалась в подгруппах и к концу 2-х суток лечения. Сравнительный клинический анализ групп больных представлен в табл. 3.

В контрольной группе (тромболизис без кормагезина) “синдром реперфузии” (аритмии, распространение зоны поражения миокарда, нарастание СН) развился у 10 (31,25%) больных, летальность составила 15,6%. Причинами летального исхода явились смертельные нарушения ритма сердечной деятельности (3, или 9,85%, больных), перешедшие в фибрилляцию желудочков и кардиогенный шок вследствие обширного поражения сердечной мышцы (2, или 6,25%, больных).

В исследуемой группе больных с ОИМ у 2 желудочковая экстрасистолия была расценена как вариант “синдрома реперфузии” и купирована путем внутривенного введения 200 мг лидокаина на фоне ТЛТ в сочетании с кормагезином по описанной выше методике. Летальность в исследуемой группе больных с ОИМ составила 7,5% (3 больных). Причиной летального исхода в одном случае явился кардиогенный шок, развившийся вследствие разрыва сердца с гемотампонадой перикарда, в 2 – нарастающая СН, обусловленная большим исходным объемом поражения левого желудочка – более 50% (согласно результатам патологоанатомического исследования).

При сопоставлении дисперсии интервала $Q-T$ с динамикой активности креатинфосфакиназы (КФК) сыворотки крови и показателями насосной деятельности сердца (ФСВ) установлена высокая обратная корреляционная связь: r КФК – $DQ-T = -0,75$ и r ФСВ – $DQ-T = -0,79$ при $p < 0,001$, что косвенно свидетельствует о высокой диагностической значимости дисперсии интервала $Q-T$ при оценке степени восстановления коронарного кровотока в зоне ишемии под влиянием ТЛТ.

Устранение электрической гетерогенности миокарда как следствия тотальной гипомagneзиемии и восстановление насосной деятельности сердца после ТЛТ с внутривенным введением сульфата магния дали антиаритмический эффект и улучшили насосную деятельность сердца благодаря улучшению диастолической функции миокарда, что способствовало благоприятному течению ОИМ и снижению госпитальной летальности в исследуемой подгруппе больных до 7% (в контрольной группе – 18%).

Таким образом, все изложенное выше свидетельствует, что в 90% случаев причиной развития ОИМ является тромбоз коронарных артерий. В первые 6 ч развития ОИМ на фоне спонтанного (до 25%) или искусственного тромболизиса у $1/3$ больных развивается “синдром реперфузии”.

Клиническими признаками “синдрома реперфузии” являются сложные, нередко смертельные нарушения ритма сердечной деятельности; нарастание сердечной недостаточности; распространение зоны поражения в виде контрактурного некроза сердечной мышцы.

Удлинение и дисперсия интервала $Q-T$ являются предикторами аритмий при “синдроме реперфузии”.

В основе развития “синдрома реперфузии” лежит постишемическое неуправляемое вхождение кальция в кардиомиоцит на фоне тотальной гипомagneзиемии, что приводит к усилению электрической гетерогенности и нарушению диастолической функции миокарда.

Внутривенное введение сульфата магния при осуществлении тромболитической терапии является эффективным средством профилактики “синдрома реперфузии” и снижает госпитальную летальность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алперт Д., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. – М.: Практика, 1994.
2. Голиков А.П. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда // Научные труды Московского НИИ скорой помощи, 1986. – Т. 66. – С.5–13.

3. Елисеев О.М. Тромболизис достигает совершенства // Тер. арх. – 1992. – Т. 64, №3. – С.139–143.
4. Староверов И.И., Дундуа Д.П., Плотников А.Н. Клинические аспекты применения тромболитической терапии при инфаркте миокарда на догоспитальном этапе // Кардиология. – 1993. – Т.33, №3. – С.28–32.

5. Голиков А.П. Тромболитическая терапия при лечении больных инфарком миокарда // Топ-Медицина 9. – 2000, № 6. – С.16–19.
6. Голиков А.П., Руднев Д.В. Реперфузионный синдром при тромболитической терапии инфаркта миокарда // Кардиология. – 1989. – Т. 29, № 11. – С.66–70.
7. Голиков А.П., Зверева Т.В. Ближайшие и отдаленные результаты тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда: необходимость дифференцированного лечения // Кардиология. – 1992. – Т.32, № 4. – С. 5–8.
8. De Feyter P.J., Van den Brand, Serruys P.W. et al. Early angiography after MI: What have we learned? // Amer. Heart J. – 1985. – Vol.109. – P.184–199.
9. De Wood M.A., Spores J., Notske R. et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction // New Engl. J. Med. – 1980. – Vol.303. – P. 897–902.
10. Zehender M., Utzolino S., Furtwangler A. et al. Time course and interrelation of reperfusion-induced ST changes and ventricular arrhythmia's in acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 68. – P. 1138–1142.
11. Ferguson D., White C., Schwarz J. Influence of baseline ejection fraction and success of thrombolysis on mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1984. – Vol.54. – P. 705–711.
12. Fibrinolytic Therapy Trialist's Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trial of more than 1000 patients // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 311–322.

SUMMARY

Lengthening and dispersion of Q-T interval as markers of "re-perfusion syndrome" in patients with acute myocardial infarction

Shilov A.M., Melnik M.V., Dulayeva M.S.

The lengthening and dispersion of Q-T interval are the predictors for arrhythmia in "re-perfusion syndrome". The development of "re-perfusion syndrome" is caused by the post-ischemic non-controlled intrusion of Calcium into the cardiomyocyte on the background of the total hypomagnesemia, which leads to the proliferation of electric heterogeneity and disorder of diastolic function of myocardium. The intravenous injection of magnesium sulphate during the thrombolytic therapy is the effective measure for preventing the "re-perfusion syndrome".

Key words: "re-perfusion syndrome", myocardial infarction, magnesium sulphate.

Антигипоксанта прямого действия энергостим в лечении острого инфаркта миокарда

Н.А.Андриадзе*, Г.В.Сукоян, Н.О.Отаришвили*, Е.А.Чикобава, Н.А.Варазанашвили, Е.В.Ярвая, Н.Е.Гуледиани, Д.Р.Татулашвили, Н.В.Карсанов

(Республиканский научно-исследовательский центр медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий, *Отделение интенсивной терапии и реанимации научно-исследовательского института кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгваршвили Минздрава Республики Грузии, Тбилиси)

РЕЗЮМЕ

Применение антигипоксанта прямого действия энергостима при остром инфаркте миокарда у 63 больных через $11,8 \pm 2,3$ ч после ангинозного приступа на фоне традиционной терапии: нитраты (нитроглицерин внутривенно в первые 24 ч, затем нитрокорбид), метапролол, эналаприл, гепарин, аспирин, согласно результатам прекордиального картирования ЭКГ и серийного анализа МБ-КФК, способствовало уменьшению массы неминуемо некротизируемого миокарда на 33%, в то время как в группе больных, получавших традиционную терапию, ее достоверного уменьшения не отмечено. Значительно более быстрое улучшение клинического статуса и увеличение выраженности кардиопротекторного эффекта энергостима коррелировало с восстановлением редокс-потенциала, содержания цитохрома С, эластических свойств и осмотической резистентности эритроцитов, снижением перекисного окисления липидов.

Установлено, что энергостим оказывает выраженное защитное и антигипоксическое действие, лежащее в основе непрерывного снижения интенсивности некротизации миокарда. Согласно результатам оценки эффективности антигипоксантов по рейтинговой шкале кардиопротекторного действия Н.Ю.Семиголова (1998), энергостим намного превосходит оксипутират лития, рибоксин, амтизол, милдронат, пираретам, олифен, цитохром С, солкосерил и тем более убихинон, предуктал и другие антигипоксанты, способствует значительному уменьшению частоты осложнений и летальности. Полученные результаты дают основание квалифицировать энергостим как препарат выбора при консервативном лечении острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, терапевтическая стратегия, энергостим.

Фармакологическое вмешательство в нарушенный метаболизм кардиомиоцита при остром инфаркте миокарда (ОИМ) с целью управления патологическим процессом и его коррекции остается мечтой кардиологов и кардиохирургов, так как многочисленные попытки разработать такую терапию оказались безуспешными [26, 43, 44].

В последние десятилетия на смену сложившейся стратегии консервативного лечения ОИМ, направленной на предотвращение осложнений [18, 22, 23, 34, 44]: опасных нарушений ритма, острой сердечной недостаточности (ОСН), и ограничение зоны некротизации (путем усиления коллатераль-

ного кровообращения), пришла стратегия радикального лечения ОИМ – реканализации инфаркт-связанной ветви коронарной артерии путем фармакологического, консервативного (тромболизисные средства [18, 22, 44]) воздействия, так и агрессивного, хирургического вмешательства (чрескожная транслюминальная баллонная [14, 22, 23] или лазерная ангиопластика с установкой стента(ов) или без нее [39], аортокоронарное шунтирование, менее эффективное при ОИМ [23]).

Однако как тромболитическая терапия, так и хирургическое лечение практически во всех случаях приводят к реперфузионному поражению миокарда вследствие неспособности системы энергетиче-

ческого обеспечения поврежденных участков мышцы сердца справиться с нахлынувшим кислородом (использовать его). В результате этого увеличивается образование активных форм кислорода [15, 32, 37, 40] и происходит дополнительное поражение липидов мембран, функционально важных белков, в частности ферментов дыхательной цепи и миоглобина, нуклеиновых кислот и других структур [7, 15, 40] – порочный метаболический круг развития и прогрессирования ишемических повреждений замыкается. Более того, при реканализации на эти нарушения наслаиваются операционный и мощный оксидативный стрессы, увеличивающие глубину ишемических повреждений, что и определяет длительный период реабилитации, а также высокий риск развития осложнений у больных, которым была проведена тромболитическая терапия или оперативное вмешательство [38, 46]. В связи с этим в настоящее время еще более необходима разработка эффективных фармакологических средств противоишемической и антиоксидантной защиты миокарда [8, 15, 31, 41, 43, 49].

Установлено, что при ОИМ нарушения в системе энергетического обеспечения происходят в результате потери клеткой никотинамидадениндинуклеотида (НАД, кофермент дегидрогеназ гликолиза и цикла Кребса) и цитохрома *C* (фермент цепи переноса электронов, с которым в митохондриях – *Mx* – сопряжен синтез АТФ путем окислительного фосфорилирования [3, 9, 10, 27–29, 32]). При ишемии и гипоксии экзогенный НАД проникает через сарколеммальную и *Mx* мембраны [30] и, восполняя утраченные количества цитозольного пула НАД, восстанавливает активность гликолитических НАД-зависимых дегидрогеназ, интенсивность гликолитической оксидоредукции и как следствие синтез АТФ гликолитическим путем, а также интенсивность транспорта цитозольного протона и электронов в *Mx* (через малат-аспартатный шунт) для дальнейшего его использования в цепи переноса электронов [10, 27, 30]. В результате восполнения в *Mx* пула пиридиновых нуклеотидов восстанавливается активность НАД-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса и тем самым увеличивается поток протонов в дыхательную цепь. В свою очередь экзогенный цитохром *C*, встраиваясь на свои рабочие места в *Mx* в цепи переноса электронов [10, 25, 27], восстанавливает нормальный поток электронов и протонов к цитохромоксидазе, АТФ-синтезирующую способность *Mx* в реакции окислительного фосфорилирования.

Выход цитохрома *C* из *Mx* является одной из основных причин не только развития энергетического дефицита, но и усиления образования свободных радикалов и прогрессирования оксидативного стресса, а также гибели клеток по механизму апоптоза [32, 45]. Восполнение дефицита только НАД или цитохрома *C* не приводит к полной нормализации единого “конвейера” синтеза АТФ в

клетке. Так, например, при введении одного НАД увеличивается только интенсивность продукции цитозольного и *Mx* протонов, однако цепь переноса электронов оказывается неспособной их принять и транспортировать, в результате чего происходит накопление протонов, ингибирующих активность и цикла Кребса, и гликолиза, а восстановление только цепи переноса электронов при введении цитохрома *C* в отсутствие нормальной работы НАД-зависимых ферментов делает восстановленную дыхательную цепь малоэффективной. Гармоничное же восстановление всего “конвейера” путем восполнения и НАД, и цитохрома *C*, хотя и нормализует содержание отдельных компонентов адениловых нуклеотидов, на общее их содержание при выраженной ишемии существенного влияния не оказывает. Восстановление общего содержания адениловых нуклеотидов происходит лишь при включении в комбинацию инозина (метаболита), стимулирующего синтез адениловых нуклеотидов *de novo*, одновременно инозин усиливает коронарное кровообращение, облегчает доставку и отдачу кислорода на периферии. Таким образом, управлять нарушенным метаболизмом миокарда, купировать и обращать патологический процесс при ишемии и гипоксии можно только путем одновременного восстановления содержания в клетке НАД, цитохрома *C* и инозина [11, 12, 13].

Комбинированный препарат, содержащий НАД (используется в медицине впервые), цитохром *C* и инозин в оригинальном соотношении (0,5, 10 и 80 мг соответственно), получил название “Энергостим”* [2, 3, 10, 12]. Для регуляции системы энергетического обеспечения большое значение имеют не только абсолютное содержание АТФ и других нуклеотидов, а также коферментов, но и их соотношения – АТФ/АДФ, НАД/НАД·Н. В случае энергостима речь идет как об устранении дефектов в различных звеньях системы энергетического обеспечения, так и о восстановлении тонкой регуляции системы, а не о простой суммации эффектов (каждый из используемых средств в определенной степени активизирует синтез АТФ). Энергостим открывает новый класс антиишемических и антигипоксических препаратов прямого действия, стратегию активного фармакологического вторжения в нарушенный метаболизм миокарда [2, 3, 6, 11–13, 29]. Установлено, что при хроническом ишемическом поражении миокарда как с хирургической коррекцией коронарного русла [19], так и без нее [6], а также при алкогольном поражении миокарда [21] энергостим обладает высокой антиишемической и

* Регистрационное удостоверение Минздрава РФ 98/21/5; разработан при участии Временного научного коллектива РАМН под руководством члена-корреспондента РАМН и АН РФ, профессора Н.В.Карсанова на базе Республиканского научно-исследовательского центра медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий Минздрава РФ.

Таблица 1

Основные демографические и клинические показатели обследованных больных с ОИМ при поступлении

Показатель	Группа обследованных	
	контрольная (n=32)	основная (n=31)
Возраст, годы ($M \pm m_x$)	49,7 \pm 3,4 (31–65)	50,7 \pm 2,9 (31–69)
Пол: муж./жен.	24/8	24/7
В анамнезе :		
инфаркт миокарда	2	4
стенокардия	11	10
артериальная гипертензия	18	19
Локализация ИМ:		
передний	12	13
переднебоковой	8	9
задний, заднебоковой	6	3
трансмуральный	3	3
без зубца Q	3	3
Срок поступления больных от начала ОИМ (ангинозного приступа), ч:		
до 4	10	8
4–6	10	7
6–12	6	8
12–24	4	5
более 24	2	3
МВ-КФК(МЕ/л) >40	20	28
Тропонин-T-тест	Положительный	Положительный
Миоглобин (нг/мл) >64	22	31
Масса пораженного миокарда ЛЖ, %	34,2 \pm 2,4	34,8 \pm 2,8
Функциональное состояние и ритм:		
ангинозные боли	32	31
недостаточность кровообращения по Killip	6 (2)	6 (2)
фракция выброса ЛЖ	55,4 \pm 2,5	54,8 \pm 2,3
синусовый ритм	30	28
желудочковая экстрасистолия	7	5
пароксизм мерцательной аритмии	1	2
нарушение атриовентрикулярной проводимости I–II степени	–	2
Прогнозируемая летальность (П), %	11,5	12,9

антиоксидантной активностью и оказывает выраженное кардиопротекторное действие [13], а также обладает антигипоксической активностью в мозговой ткани [17]. В настоящем исследовании изучены антиишемическое и антиоксидантное действия энергостима, примененного как в сочетании с традиционной терапией, так и в качестве монотерапии при ОИМ, а также антиишемической и антиоксидантной защиты при тромболитической терапии. В этом, первом, сообщении представлены результаты применения энергостима при ОИМ через 12 ч после развития ангинозного приступа на фоне традиционной терапии.

– 110 мг (1 флакон), растворенные в 100 мл 5% глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия в течение 1 ч, затем через 6 ч еще 2 флакона и далее по 2 флакона в сутки в течение 5 дней и по 1 флакону в последующие 2 дня. Стандартную терапию начинали через 6,1 \pm 1,4 ч, а включение энергостима – через 11,8 \pm 2,3 ч после ангинозного приступа (через 6 ч после начала инфузии нитроглицерина).

При поступлении исходные демографические, анамнестические и основные клинические показатели, а также масса пораженного миокарда левого желудочка (ЛЖ) (34,2 \pm 2,4 и 34,8 \pm 2,8% соответственно) в контрольной и основной группах были одинаковыми, как и прогнозируемая летальность

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включены 63 больных с ОИМ (48 мужчин, 15 женщин; средний возраст 50,1 \pm 2,4 года). Диагноз ОИМ устанавливали на основании характерной клинической картины ангинозного приступа (боли в груди продолжительностью более 15 мин), характерной ЭКГ-картины, а также повышения в плазме крови уровня МВ-КФК, миоглобина и положительного тропонин-T-теста (табл. 1).

Больные рандомизированы на две группы в случайном порядке. Контрольную группу составили 32 больных, лечение которых проводили нитратами (нитроглицерин в первые 24 ч внутривенно, затем нитросорбид), β -блокаторами (метопролол), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эналаприлом, гепарином (или фенилином), а затем аспирином и при необходимости антиаритмическими средствами (при наличии пароксизмов желудочковой и наджелудочковой тахикардии длительностью более 1 мин, вызвавшей резкое ухудшение гемодинамики или фибрилляции желудочков). Обезболивание проводили анальгином, антигистаминными препаратами, наркотическими анальгетиками, которые вводили по показаниям. Лечение начинали в среднем через 5,2 \pm 1,2 ч после ангинозного приступа. В основную группу был включен 31 больной. В дополнение к обычной терапии больным этой группы внутривенно капельно вводили энергостим в дозе: 1-й день

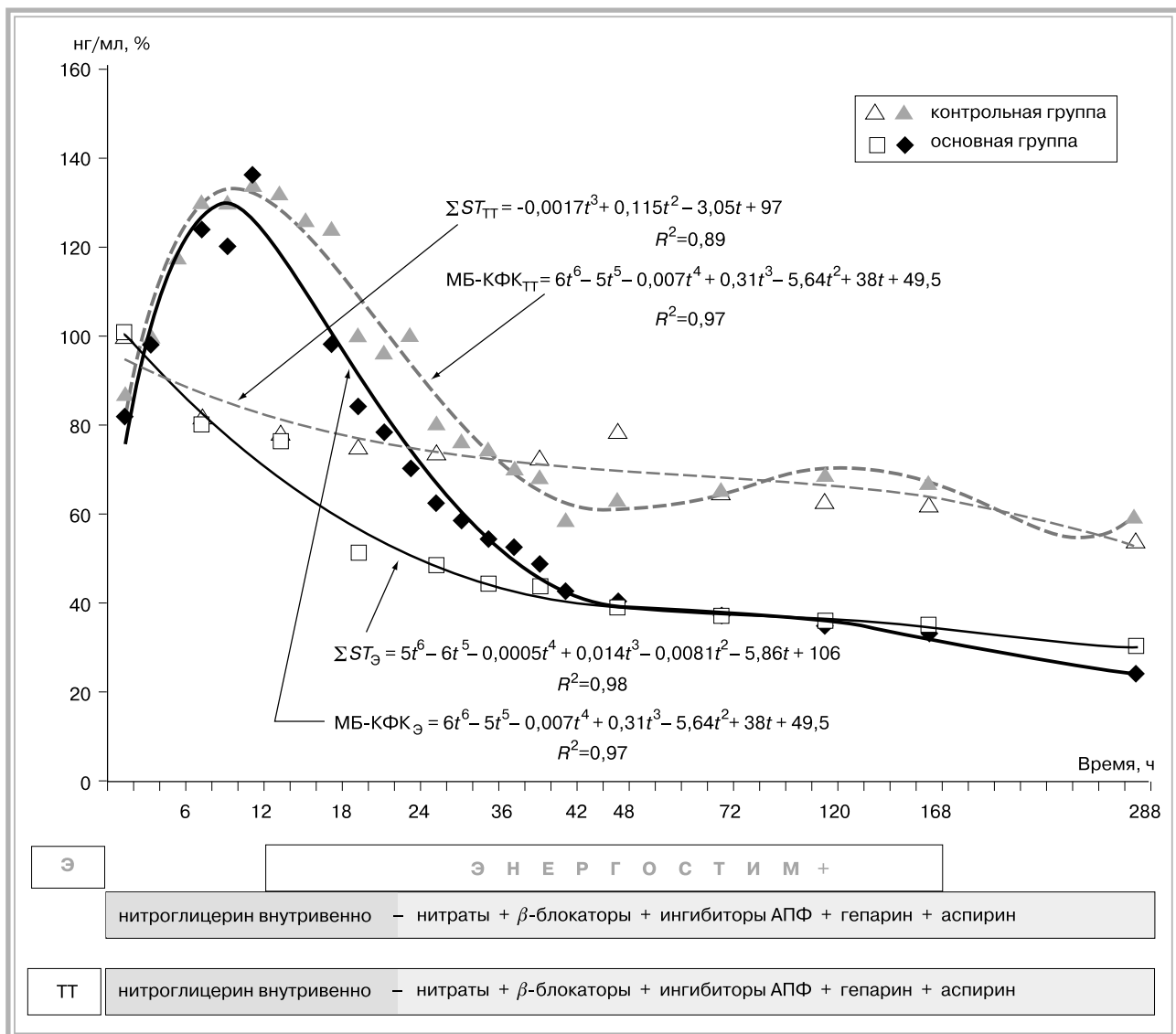


Рис. 1. Динамика отклонения ΣST от исходного, принятого за 100%, и изменения содержания МБ-КФК при ОИМ.

Толстая и тонкая сплошные линии – аппроксимированные по полиномиальному уравнению зависимости изменения содержания МБ-КФК и ΣST от времени в группе больных, леченных энергостимом на фоне традиционной терапии, а толстая и тонкая пунктирные линии – соответственно в контрольной группе. По оси ординат – содержание МБ-КФК, нг/мл и ΣST , %, по оси абсцисс – время (t), ч. R^2 – коэффициент автокорреляции для линии тренда; Э – энергостим; ТТ – традиционная терапия.

(по прогностическому индексу Пила [1] в день поступления) (см. табл. 1). В качестве критериев эффективности проводимой терапии использовали клиническое течение заболевания, частоту осложнений, результаты электро- и эхокардиографии, а также динамику изменения частоты сердечных сокращений и систолического показателя (СП) по данным ЭКГ ($СП = QT/RR \cdot 100\%$), клиничко-лабораторные данные, в том числе показатели, используемые в рейтинговой шкале Ю.Н.Семиголовского [24]: результаты общего анализа крови, протромбиновый индекс, время рекальцификации плазмы, содержание билирубина, фибриногена, глюкозы, мо-

чевины, креатинина, холестерина, липидов, триглицеридов, Na^+ и K^+ в плазме, а также общую летальность в раннем и отдаленном периодах ОИМ, общее состояние больного в течение 1 года после ОИМ.

Прекардиальную картографию в 35 отведениях осуществляли на аппарате “Кардиостат 3Т” фирмы “Siemens-Elema” (Германия) у больных с ОИМ передней и переднебоковой локализации (результаты оценивали согласно Р.Р.Магоко и соавт. [42], а также по ЭКГ в 12 отведениях [6, 47]) перед лечением, затем через каждые 6 ч в течение 48 ч и далее 1 раз в сутки до 7-го дня заболевания. При

этом оценивали степень ишемического повреждения миокарда по сумме смещения сегмента ST (ΣST) и динамику изменения его площади (nST). Обследование больных с ОИМ обеих групп в отделенном (постстационарном) периоде проводили через 3, 6 и 12 мес после ОИМ. Оно включало клинико-физикальное исследование (наличие или отсутствие стенокардии, нарушений ритма и проводимости, недостаточности кровообращения), оценку работоспособности, наличия рецидивов ИМ и летальных исходов. Содержание тропонина- T определяли с помощью набора фирмы "Spectral Diagnostics" (Канада), МБ-КФК и миоглобина – с использованием тест-наборов фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия). Для оценки интенсивности некротического поражения миокарда (массы ЛЖ) применяли метод серийного анализа содержания МБ-КФК и рассчитывали индекс некротического повреждения (q) по модифицированной формуле [5]. Методы определения содержания цитохрома C и пиридиновых нуклеотидов приведены в работе Н.Р. Палеева и соавт. [21], супероксиддисмутазы (СОД) – В.Г. Мхитарян и Г.Е. Бадалян [20], каталазы – М.А. Королюка и соавт. [16], малонового диальдегида (МДА) – К. Yagi [48], деформируемости и осмотической резистентности эритроцитов – Т.С. Hung [39]. Кровь брали перед началом лечения, затем через каждые 2 ч в первые 24 ч, через каждые 3 ч в последующие 12 ч и через 6 ч в следующие 12 ч, а затем один раз на 3-и, 5-е, 7-е и 12-е сутки.

Статистическую обработку результатов, включавшую корреляционный и дисперсионный анализы, проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 97.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в блок интенсивной терапии ангинозные боли, для устранения которых потребовалось введение наркотических анальгетиков, наблюдались у 45% больных контрольной группы и у 68% основной. При обследовании, проведенном сразу же после введения анальгетиков, у всех больных обеих групп диагностировано крупноочаговое ишемическое поражение миокарда (см. табл. 1), в связи с чем начата внутривенная инфузия нитроглицерина. Через 2 ч после этого ΣST в контрольной и основной группах снизилось по сравнению с исходными показателями на 21 и 23%, а nST – с $25,8 \pm 1,4$ до $17,7 \pm 1,1\%$ ($p < 0,01$) и с $26,1 \pm 1,6$ до $18,2 \pm 1,1\%$ ($p < 0,01$) соответственно – реакция больных обеих групп на инфузию нитроглицерина была одинаковой (рис. 1). В основной группе через 6 ч после начала инфузии нитроглицерина (через 12 ч после ангинозного приступа) в комплекс лечебных мероприятий включен энергостим, в результате чего уже к 18 ч эволюции ОИМ отмечено дополнительное снижение ΣST на 40% (тогда как в контрольной группе оно практи-

чески осталось на достигнутом уровне), что сопровождалось более ранним и более выраженным уменьшением содержания МБ-КФК (см. рис. 1). Снижение уровня МБ-КФК на 40% и больше (свидетельствующее о благоприятном прогнозе [33]) через 24 ч после развития ОИМ в контрольной группе зарегистрировано всего у 25% больных, тогда как в группе больных, леченных энергостимом, – у 80%, и это несмотря на несколько более тяжелый, судя по частоте и стойкости ангинозных болей, контингент больных основной группы (см. табл. 1).

Через 24 ч, к окончанию инфузии нитроглицерина, в контрольной группе интенсивность ангинозных болей снизилась у 26% и они купированы у 37% (в сумме у 63%) обследованных, а в группе больных, леченных энергостимом, – у 20 и 67% (в сумме у 87%) соответственно. В контрольной группе, несмотря на инфузию нитроглицерина, необходимость в повторном применении наркотических анальгетиков возникла у 57% больных, а в основной – всего у 28%.

Поскольку антиангинальное и превентивное действия энергостима проявляются на фоне непрерывной инфузии нитроглицерина, вызывающего мощное предельное расширение коронарных артерий, есть основания считать, что эти действия обусловлены не столько сосудорасширяющим эффектом энергостима, сколько его способностью устранять или снижать гистотоксическую гипоксию, повышать или восстанавливать способность эффективно использовать кислород в реакции окислительного фосфорилирования.

На 2-е сутки пребывания в стационаре у 9 (28,1%) больных контрольной группы течение ОИМ осложнилось развитием ОСН I–III ФК по Killip (средний ФК $2,1 \pm 0,3$), тогда как в группе больных, леченных энергостимом, ОСН развилась всего у 2 (6,4%), причем I и II ФК (средний ФК 1,5), и была быстро купирована. Те или иные нарушения ритма (желудочковые экстрасистолы, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, мерцательная аритмия, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада) в контрольной группе наблюдались у 35% больных, в основной – у 16% (табл. 2).

На 3–7-е сутки, в период расширения режима физической активности, в контрольной группе обратное развитие ишемического процесса прекратилось: после небольшого увеличения ΣST стабилизируется на уровне 64% от исходного (nST при этом увеличивается до $22,1 \pm 1,2$; $p < 0,05$), а содержание МБ-КФК – 48% от максимального значения. В этот период в контрольной группе у 13 (46,9%) больных течение ОИМ осложнилось учащением приступов стенокардии напряжения, в том числе даже стенокардии покоя (у 2 больных), в связи с чем у 37% больных потребовалось применить наркотические анальгетики, что сопровождалось

Таблица 2

Осложнения ОИМ в период госпитализации

Осложнения	Группа обследованных			
	контрольная (n=32)		основная (n=31)	
	абс. число	%	абс. число	%
Постинфарктная стенокардия	15	46,8	0	0
Нарушения ритма:				
фибрилляция желудочков	2	6,4	0	0
желудочковая экстрасистолия	5	16,0	4	12,9
пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	3	9,6	0	0
мерцательная аритмия	1	3,2	0	0
атривентрикулярная блокада	2	6,4	1	3,2
Недостаточность кровообращения по Killip, ФК:				
I	2	6,4	1	3,2
II	4	12,8	1	3,2
III	3	9,6	0	0
Рецидив ИМ	2	6,4	0	0
Летальность:				
прогнозируемая (П)		11,5		12,9
фактическая (Ф)	2	6,3	0	0
«зазор» (П-Ф)		5,2		12,9

лось увеличением зубцов Q (ΣQ): миокард вступает в состояние персистирующего ишемического поражения. В группе больных, леченных энергостимом, ΣST , ΣQ и nST продолжали уменьшаться и на 7-е сутки nST снизился до нормы – $6,7 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), что сопровождалось непрерывным

до $23,4 \pm 4,4\%$ ($p < 0,001$; см. рис. 2, а), а судя по индексу некротизации миокарда, еще в большей степени (рис. 2, б). При этом степень увеличения ΣST и содержания МБ-КФК в плазме крови на всем протяжении исследования коррелировали между собой как в контрольной группе ($r = 0,61$, $p < 0,05$),

уменьшением содержания МБ-КФК (см. рис. 1). Таким образом, энергостим предотвращает персистирование ишемического поражения. В контрольной группе у 2 (6,4%) больных возник рецидив ОИМ, который закончился летальным исходом на 5-е и 12-е сутки заболевания. В группе больных, получавших энергостим, рецидивов ОИМ и летальных исходов не наблюдалось.

Согласно результатам прекардиального картирования и анализа ЭКГ в 12 отведениях, при поступлении в стационар масса пораженного миокарда ЛЖ у больных контрольной и основной групп была одинаковой (рис. 2, а). Под воздействием традиционной терапии на 7-й день лечения масса инфарцированного миокарда ЛЖ осталась практически без изменения и составила $32,3 \pm 2,4\%$ ($p > 0,05$), под воздействием же энергостима она уменьшилась на 33% –

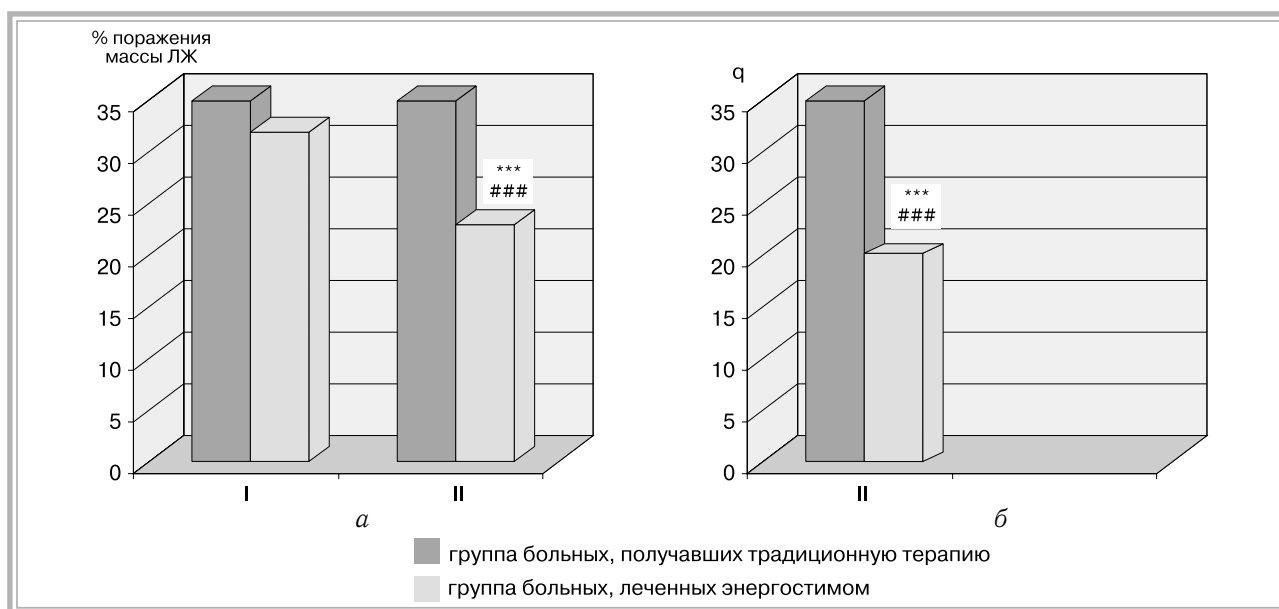


Рис. 2. Действие энергостима (начало лечения в среднем через 12 ч после ангинозного приступа) на размер очага некротического поражения по данным ЭКГ-картирования (а) и индекс некротического поражения миокарда (q) по кумулятивной активности МБ-КФК (б).

I – исходные показатели; II – на 12-й день лечения. * Сравнение с исходными показателями, # – с показателями при проведении традиционной терапии; ***, ### – $p < 0,001$.

Таблица 3

Действие энергостима на содержание цитохрома С, восстановленной и окисленной форм НАД и НАДФ (нмоль/мл), СОД и каталазы (усл.ед. активности), МДА (мкмоль/л) в плазме крови больных с ОИМ

Показатель	Норма	3-й день		7-й день		12-й день	
		К	Э	К	Э	К	Э
Цитохром С	0,62±0,12	0,87±0,07	0,85±0,09	0,71±0,06	0,80±0,06	0,48±0,06*#	0,93±0,15
НАД	18,2±0,4	6,2±0,8	7,2±0,6	6,8±0,7	7,7±0,7*	9,3±1,1***#	6,9±0,7
НАД-Н	19,9±0,4	20,6±1,7	20,2±2,7	16,5±2,0#	17,9±2,6	19,7±2,7	18,3±2,1
НАДФ	22,4±0,5	18,2±1,5	17,5±1,2	16,8±2,3	15,7±1,2*	19,3±2,1***#	16,9±1,3
НАДФ-Н	24,9±3,6	26,6±2,6	28,2±2,7	26,5±2,0	30,9±2,6	22,7±2,7***#	28,3±2,1
НАД / НАД-Н	0,83±0,15	0,32±0,10	0,35±0,11	0,47±0,07	0,42±0,11	0,52±0,07*#	0,35±0,18
НАДФ / НАДФ-Н	0,95±0,10	0,53±0,11	0,55±0,10	0,57±0,09	0,52±0,11	0,72±0,08*#	0,55±0,13
СОД	1,9±0,5	4,6±0,8	4,2±1,1	4,1±0,8	4,8±0,5*	3,4±1,0***#	3,2±0,5
Каталаза	6,5±0,4	12,9±0,5***	11,6±0,6	8,4±0,4###	9,8±0,7#	7,2±0,4***###	10,5±1,0
МДА	0,82±0,12	1,53±0,13	1,57±0,10	1,67±0,09	1,82±0,12♦	0,92±0,08*#	1,45±0,12

Примечание. * – сравнение с нормой, # – с состоянием до лечения, ♦ – на 7-й день, К – контрольная группа, Э – основная группа (лечение энергостимом); СОД – супероксиддисмутаза; МДА – малоновый диальдегид; один знак – $p < 0,05$, два – $p < 0,01$, три – $p < 0,001$.

так и в еще большей степени при лечении энергостимом ($r=0,84$, $p<0,001$). Индекс некротического поражения миокарда, рассчитанный по результатам серийного определения МБ-КФК, в контрольной группе также оказался значительно более высоким, чем в группе больных, получавших энергостим, и тесно коррелировал с интенсивностью ишемического поражения миокарда по данным прекардиального картирования ($r=0,94$, $p<0,001$). При этом отмечена высокая достоверность влияния энергостима относительно традиционной терапии (при оценке по Снедекору).

У больных с ОИМ при поступлении в отделение интенсивной терапии выявлен высокий уровень содержания цитохрома С в крови (повышается в первые же 6 ч после развития ОИМ) и степень его повышения коррелировала с прогностическим индексом Пила и риском развития ОСН. В контрольной группе увеличенное содержание цитохрома С в крови отмечалось на всем протяжении лечения (табл. 3). Под воздействием энергостима уже на 3-и сутки лечения содержание цитохрома С уменьшалось до нормы (и это в условиях продолжающегося внутривенного введения экзогенного цитохрома С, который входит в состав энергостима) и оставалось на этом уровне до конца наблюдения. Данный факт, а также констатированное в эксперименте увеличение содержания цитохрома С в гомогенате и Мх миокарда в зоне ишемии при окклюзии коронарной артерии и данные, полученные в исследованиях с меченым цитохромом С [10], свидетельствуют о поглощении кардиомиоцитом, Мх и эндогенного, и экзогенного цитохрома С (очевидно, по НАДН-Н-зависимому пути [37]). Это согласуется с представлением о персистенции некротических явлений в случае проведения при крупноочаговом поражении миокарда традиционного лечения, основанном на прекращении уменьшения содержания МБ-КФК в крови в период с 3-го по 12-й день (см. табл. 3).

Здесь следует уточнить, что повышение уровня МБ-КФК и тропонина-Т отражает лизисные процессы, происходящие в миофибриллах, и нарушение проницаемости мембран, а увеличение содержания цитохрома С в крови – поражение дыхательной цепи Мх и как следствие уменьшение использования кислорода в процессе синтеза АТФ [49], увеличение образования активных форм O_2 [44], активацию свободнорадикальных реакций (см. табл. 3). Развитие энергетического дефицита при прогрессировании ишемического процесса приводит к усилению деструктивных процессов в миофибриллах и мембранах саркоплазматического ретикула, при этом выход цитохрома С из Мх в свою очередь инициирует каскад апоптозных реакций и, следовательно, гибель клеток не только в результате некроза, но и апоптоза [32, 45]. Установлено, что повышение уровня цитохрома С тесно коррелирует с увеличением содержания МБ-КФК (рис. 3)

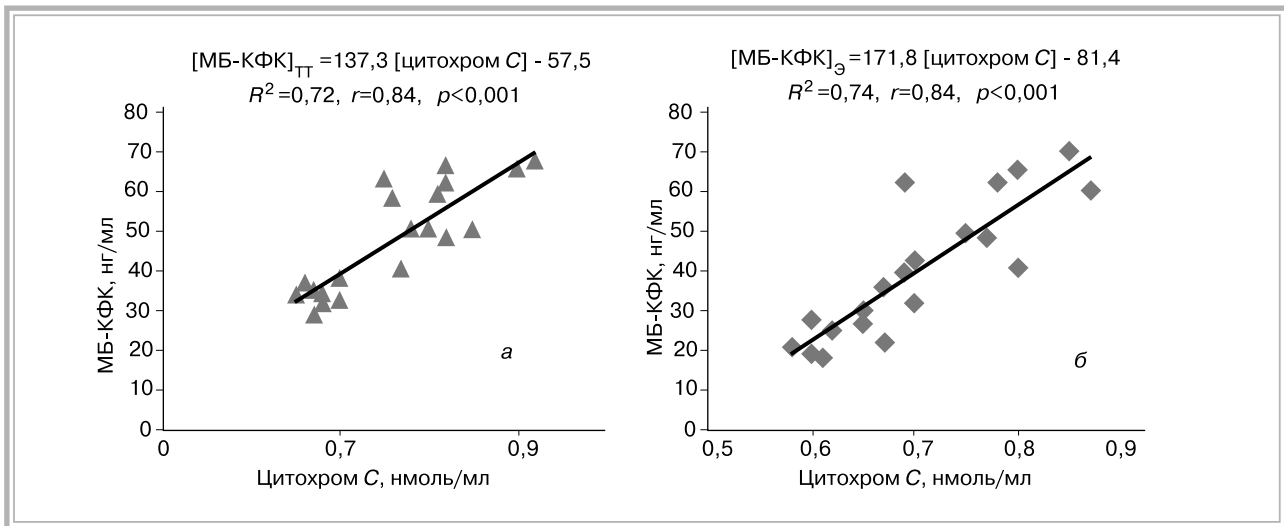


Рис. 3. Зависимость между изменениями уровня МБ-КФК и содержания цитохрома С в крови под воздействием традиционной терапии (а) (начало лечения в среднем через 5,8 ч после ангинозного приступа) и введения энергостима (б) (начало через 11,8 ч) на фоне традиционной терапии при ОИМ.

и ΣST , причем в случае лечения энергостимом с большей достоверностью.

Таким образом, при остром крупноочаговом инфаркте миокарда энергостим в отличие от традиционной терапии (изосорбид, метапролол, эналаприл, гепарин и аспирин) оказывает быстрое выраженное кардиопротекторное и противоишемическое действие даже при начале лечения в среднем через 12 ч после развития инфаркта.

Важным фактором в механизме прогрессирования ишемического поражения структур миокарда вслед за развитием энергетического дефицита является интенсификация перекисного окисления структур, которое четко регистрируется уже через 6–10 ч после ангинозного приступа (при поступлении; см. табл. 3). При этом активность ферментов антиоксидантной защиты снижается (табл. 4). Установлено, что в отличие от больных контрольной группы в крови и эритроцитах больных, леченных энергостимом, активность каталазы и СОД оставалась высокой и снижалась до нормы на 7-е сутки. Одновременно уже на 3-й день нормализовалось содержание МДА (см. табл. 3), что было особенно выражено в тромбоцитах периферической крови (данные не приводятся): антиоксидантное действие энергостима осуществляется как через восстановление использования O_2 и уменьшение в связи с этим образования его активных форм, так и через активацию энзиматической системы антиоксидантной защиты (двойной механизм антиоксидантного действия).

Немаловажное значение в механизме положительного действия энергостима при ОИМ имеет и его способность нормализовать эластичность (деформируемость) эритроцитов и повышать их осмотическую резистентность, выраженное снижение которых регистрируется при ОИМ уже через 24 ч;

энергостим восстанавливал способность эритроцитов проходить через пористую мембрану (“капиллярную сеть”) с диаметром пор (“капилляров”) 2,5 мкм (и это при диаметре самого эритроцита 5–7 мкм), тогда как в контрольной группе эластичность эритроцитов до 7-х суток оставалась низкой (рис. 4). Повышение способности эритроцитов проходить через суженный просвет капилляров и связанное с этим увеличение количества кислорода, доставляемого на периферию, лежат в основе наблюдавшейся в первые 3 дня после развития ОИМ корреляции между индексом деформируемости эритроцитов и ограничением размера очага поражения ($r=0,73$, $p<0,01$). В связи с этим следует отметить корреляцию между эластичностью эритроцитов (даже при ее оценке по проходимости через значительно большие поры – диаметром 5–6 мкм) и частотой приступов стенокардии напряжения [7]. Это явление служит обоснованием применения энергостима при стенокардии напряжения и хронической ишемической болезни сердца [6]. Способность энергостима уменьшать гистотоксическую гипоксию и оказывать антиоксидантное действие [3, 13, 29] в сочетании с его способностью повышать доставку O_2 к клеткам и уменьшать потребность миокарда в O_2 создает необходимые условия для ограничения очага ишемического поражения.

Важным моментом в механизме действия энергостима является его способность (как и при хронической сердечной недостаточности [6, 21]) снижать периферическое сопротивление и конечно-диастолическое давление в легочной артерии [21] и правом желудочке [6] без существенного понижения системного артериального давления. В связи с этим энергостим показан при кардиогенном шоке и гипотонии.

Установлена прямая тесная корреляционная за-

Таблица 4

Отдаленные (на протяжении 12 мес) результаты применения энергостима при лечении больных с ОИМ

Показатель	Группа обследованных			
	контрольная (n=30)		основная (n=31)	
	абс. число	%	абс. число	%
Стенокардия напряжения	5	16,6	2	6,5
Сердечная недостаточность	4	13,3	2	6,5
Нарушения ритма и проводимости	3	10,0	–	–
Работоспособность:				
вернулись к прежней работе	23	76,6	28	90,3
пенсионеры по возрасту	3	10,0	2	6,5
Летальность	3	10,0	1	3,2
Поддерживающая терапия:				
нитроглицерин, нитраты	5	16,6	2	6,5
аспирин	25	83,3	15	48,4
β -адреноблокаторы	12	40,0	10	32,3
антагонисты ионов кальция	3	10,0	1	3,2
ингибиторы АПФ	10	33,3	3	9,7
диуретики	4	13,3	–	–

зависимость между динамикой изменения концентрации цитохрома *C* в плазме в контрольной и основной группах с массой пораженного миокарда, рассчитанной по данным ЭКГ ($r=0,92$, $p<0,001$ и $r=0,94$, $p<0,001$ соответственно), степенью уменьшения очага поражения миокарда ЛЖ под воздействием терапии ($r=0,85$ и $0,95$, $p<0,001$ соответственно) и увеличением содержания МБ-КФК ($r=0,81$ и $0,87$, $p<0,001$). Содержание НАД и соотношение НАД/НАД·Н в плазме крови к 6 ч после ангинозного приступа в обеих группах уменьшались в 3 и почти в 3 раза соответственно. Под воздействием энергостима сумма пиридиновых нуклео-

тидов и соотношение окисленной и восстановленной форм существенно увеличивались, правда, не достигали нормы, а в контрольной группе оставались на низком уровне (см. табл. 3).

Результаты многофакторного корреляционного анализа свидетельствуют, что существует тесная прямая зависимость между содержанием цитохрома *C*, отношением НАД/НАД·Н и индексом некротизации миокарда – $0,92$ ($p<0,001$). Это позволяет рекомендовать использовать увеличение содержания цитохрома *C* в плазме крови больных ОИМ в качестве чувствительного дополнительного теста для выявления деструктивных процессов в кардиомиоците и Мх, а также впервые дает возможность оценить вклад активации процессов гибели клеток в результате апоптоза [45].

Зависимость между абсолютным содержанием НАД и НАД·Н, а также отношением НАД/НАД·Н и массой некротизированной ткани миокарда ЛЖ менее тесная, но достоверная ($0,68$; $0,64$ и $0,67$ соответственно; $p<0,05$). Содержание НАДФ уже при поступлении в стационар оказалось ниже нормы в обеих группах, а уровень НАДФ·Н в контрольной группе имел тенденцию к повышению и был достоверно выше нормы в основной группе. В контрольной группе содержание НАДФ·Н увеличивалось в течение всего периода лечения, а НАДФ уменьшалось (см. табл. 3). Под воздействием энергостима уменьшение содержания



Рис 4. Влияние энергостима на динамику изменений эластичности (а) и осмотической резистентности (б) эритроцитов при ОИМ. I – исходные показатели; II – 3-й день лечения; III – 12-й день; один знак – $p<0,05$, два – $p<0,01$, три – $p<0,001$.

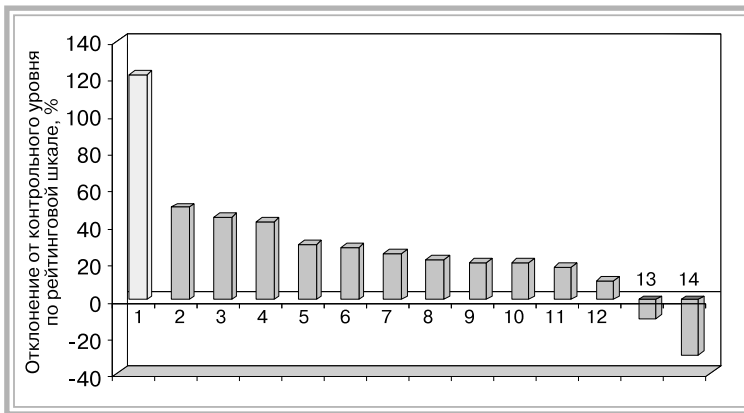


Рис. 5. Относительная эффективность антигипоксического действия энергостима (1) и признанных антигипоксантов: оксипутирата лития (2), рибоксина (3), амтизола (4), милдроната (5), пирацетама (6), олифена (7), цитохрома С (8), солкосерила (9), асписола (10) при парентеральном введении, убихинона (11), биметила (12), триметазида (13) при пероральном приеме, гипобарической оксигенации (14). Данные по препаратам 2–14 приводятся по Ю.Н.Семиголовскому [24].

НАДФ до уровня, регистрируемого в контрольной группе, предотвращалось, а содержание НАДФ·Н нормализовалось. В результате этого значительно повышалось отношение НАДФ/НАДФ·Н, что, по-видимому, связано с активацией пентозофосфатного пути использования глюкозы, имеющего особое значение в эритроцитах, которые не содержат Мх. Активация гликолиза в эритроцитах может быть основной причиной повышения уровня АТФ в эритроцитах и как следствие – нормализации их эластических свойств и осмотической резистентности, а увеличение общего содержания пиридиновых нуклеотидов является предпосылкой к активации синтетических процессов.

Таким образом, при остром крупноочаговом инфаркте миокарда антигипоксант прямого действия энергостим в отличие от всех известных антиишемических средств способен вторгаться в нарушенный метаболизм миокарда, нормализовать процессы синтеза АТФ и оказывать кардиопротекторное и антиоксидантное действие даже в том случае, если

лечение начато через 12 ч после ангинозного приступа. В эксперименте на собаках при окклюзии нисходящей ветви передней коронарной артерии в ее верхней трети внутривенная инфузия энергостима через 15 мин после перевязки сосуда приводила к уменьшению зоны неминимумой некротизации почти в 3 раза, глубины некротических изменений в кардиомиоците более чем в 3 раза, а коэффициента энергетической эффективности Мх почти в 6 раз [12]. Следовательно, есть все основания ожидать, что при раннем введении энергостима уменьшение зоны инфаркта будет еще более выраженным.

Сравнение действия энергостима в качестве антигипоксанта прямого действия в остром периоде ИМ с действием 13 признанных в мире антигипоксантов [25] свидетельствует, что по эффективности энергостим более чем в 2–2,5 раза превосходит оксипутират лития, рибоксин (инозин) и амтизол, в 3–4 раза – милдронат

(карнитин), пирацетам, олифен и солкосерил, в 5–6 раз – цитохром С, асписол и убихинон, не говоря уже о биметиле и предуктале (триметазидин), которые практически не оказывают защитного действия, и отрицательном эффекте гипербарической оксигенации, обусловленном резким усилением оксидативных процессов [4] (рис. 5). Следует отметить, что энергостим, несмотря на более позднее начало лечения, чем в случае применения сравниваемых антигипоксантов (в среднем через 8 ч), оказывал положительное действие на все три показателя антигипоксической коррекции: увеличивал “зазор” между прогнозируемой и фактической летальностью, предотвращал развитие рецидивов ИМ и давал значительно более быстрый и выраженный терапевтический эффект.

Положительный эффект энергостима стабилен и сохраняется в отдаленном периоде после ИМ (см. табл. 4). Все изложенное выше позволяет считать энергостим препаратом выбора при лечении ОИМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альперт Дж.Ф. Лечение инфаркта миокарда. – М., 1994. – С. 222–223.
2. Андриадзе Н.А., Отаришвили Н.О., Варазанашвили Н.А. и др. Энергостим – препарат выбора в лечении острого инфаркта миокарда и предотвращении реперфузионных повреждений // VII Росс. нац. конгресс “Человек и лекарство”. – М., 2000. – С. 22.
3. Варазанашвили Н.А., Чикобава Е.А., Отаришвили Н.О. и др. Антиоксидантная и антинейрогормональная активность энергостима при остром инфаркте миокарда // Росс. кардиол. журн. – 2000. – № 4 (приложение). – С. 22.
4. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А.,

- Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // Росс. мед. журн. – 2000. – № 4. – С. 47–50.
5. Виноградов А.В. Различия способов формирования инфаркта миокарда тяжелого и легкого клинического течения // Кардиология. – 1990. – №9. – С. 48–52.
6. Джанашия П.Х., Проценко Е.А., Сороколетов С.М. и др. Энергостим в лечении хронических форм ишемической болезни сердца // Росс. кардиол. журн. – 1998. – №5. – С. 14–19.
7. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС // Тер. арх. – 1996. – № 3. – С. 37–40.

8. Калифф Р.М., Абдельмегид А.Е., Куц Р. и др. Мионекроз после коронарной реваскуляризации // Международный мед. журн. – 1999. – № 3–4. – С. 153–166.
9. Карсанов Н.В., Бакоева С.А., Колесникова Т.В., Отверченко В.Н. Лечение цитохромом С и НАД энергодифицитных состояний мышц сердца при окклюзии коронарной артерии и токсико-аллергическом миокардите // Республиканская конференция по энзимологии: Материалы. – Тбилиси, 1981. – С. 136 – 138.
10. Карсанов Н.В., Гогошвили Л.Е., Селихова Е.В. Действие НАД и цитохрома С на систему энергетического обеспечения и ультраструктуру кардиомиоцита при токсико-аллергическом миокардите // Вопр. мед. химии. – 1993. – № 2. – С. 50 – 55.
11. Карсанов Н.В., Кипшидзе Н.Н., Селихова Е.В., Гучуа Э.И. Антигипоксическое средство // Патент РФ № 2035907. – Бюл. – 1995. – № 15.
12. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Татулашвили Д.Р. и др. Действие энергостима на ультраструктуру и размер зоны неминимума некротизации миокарда при окклюзии коронарной артерии // III Росс. нац. конгресс “Человек и лекарство”. – М., 1996. – С. 25.
13. Карсанов Н.В., Чикобава Е.А., Варазанашили Н.А. и др. Антиоксидантные свойства энергостима при остром инфаркте миокарда и окклюзии коронарной артерии // VII Росс. нац. конгресс “Человек и лекарство”. – М., 2000. – С. 407.
14. Кнышов Г.В. Современные возможности хирургической коррекции коронарной недостаточности // Международный мед. журн. – 1999. – № 1. – С. 25 – 28.
15. Коган А.Х., Кудрин А.Н., Кактурский Л.В. и др. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и инфаркта миокарда и их фармакологической регуляции // Пат. физиол. – 1992. – №2. – С. 5–15.
16. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
17. Лукьянова Л.Д. Энергизующие и антигипоксические эффекты энергостима // Бюлл. exper. биол. 1997. – №6. – С. 659–662.
18. Люсов В.А. Инфаркт миокарда // Кардиология. – 1999. – № 9. – С. 8–12.
19. Маликов В.Е., Рогов С.В., Петрунина Л.В. и др. Энергопротекторы в лечении стенокардии и сердечной недостаточности в отдаленные сроки после операции аортокоронарного шунтирования // Росс. кардиол. журн. – 2001. – № 1. – С. 56–60.
20. Мхитарян В.Г., Бадалян Г.Е. Влияние пероксидированных и непероксидированных ненасыщенных жирных кислот на активность супероксиддисмутазы // Экспер. клин. мед. – 1978. – № 6. – С. 7–11.
21. Палеев Н.Р., Санина Н.П., Пронина В.П. и др. Применение энергостима при лечении тяжелой недостаточности сердца, обусловленной алкогольным поражением сердца // Клин. мед. – 1996. – № 4. – С. 35 – 41.
22. Руда М.Я. Базовое лечение больных острым инфарктом миокарда // Росс. мед. журн. – 1999. – №6. – С. 3–8.
23. Самко А.Н., Озгюл С., Батыралиев Т. и др. Современные методы реваскуляризации миокарда при острых коронарных (ишемических) синдромах // Международный мед. журн. – 1999. – № 1. – С. 36–39.
24. Семиголовский И.Ю. Применение антигипоксиков в остром периоде инфаркта миокарда // Анест. и реаниматол. – 1998. – № 2. – С. 56–59.
25. Слепнева Л.В., Алексеева Н.И., Кривцова И.М. Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства. – М., 1978. – С.468 – 469.
26. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксиканты в неотложной медицине // Анест. и реаниматол. – 1998. – № 2. – С. 50–55.
27. Сернов Л.Н., Береговых В.В., Давидов Е.Р., Гацура В.В. Биотехнологический цитохром С. – М., 1997. – С.132–137.
28. Фетисова Т.В., Фролькис Р.А. Биохимия инфаркта миокарда. – Киев: Наукова думка, 1976. – 167с.
29. Чикобава Е.А., Варазанашили Н.А., Гуледани Н.Е. и др. Коррекция энергостимом метаболических нарушений при остром инфаркте миокарда // VII Росс. нац. конгресс “Человек и лекарство”. – М., 2000. – С. 91.
30. Халмурадов А.Г., Тоцкий В.И., Чаговец П.Б. Мембранный транспорт коферментных витаминов и коферментов. – Киев, 1982.
31. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 4–10.
32. Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: Channels, Exchangers and permeability transition // Physiol. Rev. – 1999. – Vol. 79. – P. 1127–1155.
33. Clark G.D., Haver V.M. Prognostic value of rate of decline of creatine kinase and MB-isoenzyme activity after acute myocardial infarction // Clin. Chem. – 1991. – Vol. 37. – P. 2155–2157.
34. Cohn P.F. Concomitant use of nitrates, calcium channel blockers and beta blockers for optimal antianginal therapy // Clin. Cardiol. – 1994. – Vol. 17. – P. 415–421.
35. DiCarli M.F., Davidson M., Little R. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction // J.Amer. Coll Cardiol. – 1994. – Vol. – 73. – P. 527–533.
36. Donald N.W., Ostermann J., Walter N. NADH: a common requirement for the import and maturation of cytochrome c and c1 // Cytochrome Syst: Mol Biol. and Bioenerg. : Proc UNESCO Int Workshop, Bari. New York–London, 1987. – P.197 – 208.
37. Hearse D.J. Ischemia, reperfusion and determinants of tissue injury // Cardiovasc Dugs Ther. – 1991. – Vol. 4. – P. 767 – 776.
38. Herzum M., Schaefer J.R., Simon B. et al. Restenosis after percutaneous coronary interventions and infarction // Herz. – 2000. – Vol. 25. – P. 91–94.
39. Hung T.C., Steed D.L., Webster M.W., Butter D.B. Alterations in erythrocyte rheology in patients with severe peripheral vascular disease // Angiology. – 1990. – Vol. 42. – P. 210–217.
40. Keith M., Geranmayegan A., Sole M.J. The role of oxidative stress in congestive heart failure // Heart Failure. – 1999. – Vol. 15. – P. 179–187.
41. Knight C., Fox K. From antianginal drugs to myocardial cytoprotective agent // Amer. J.Cardiol. – 1995. – Vol. 76. – P. 4B – 7B.
42. Maroko P.R., Libby P., Bloor C.M. et al. Reduction by hyaluronidase of myocardial necrosis following coronary artery occlusion // Circulation. – 1972. – Vol. 46. – P. 430 – 437.
43. Opie L.H. New options in the management of myocardial ischemia: rationale for therapeutic intervention // Medicographia. – 1996. – Vol. 18. – P. 3 – 9.
44. Rogers W.J. Contemporary management of acute myocardial infarction // Amer. J. Med. – 1995. – Vol. 99. – P. 195–206.
45. Skulachev V.P. Cytochrome C in the apoptotic and antioxidant cascades // FEBS Lett. – 1998. – Vol. 423. – P. 275–280.
46. Timmis A. Acute coronary syndromes: risk stratification // Heart. – 2000. – Vol. 83. – P.241–246.
47. Wagner G.S., Freye Ch.J., Palmeri S.T. et al. Evaluation of QRS scoring system for estimating myocardial infarct size.I. Specificity and observer agree-

- ment // Circulation. – 1982. – Vol. 65. – P. 342 – 344.
48. *Yagi K.* Assay for blood plasma or serum // Methods enzymology / Ed. L. Packer – San Diego: Acad. Press., 1984. – P. 328–331.
49. *Yellon D.M., Baxter G.F.* Protecting the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality? // Heart. – 2000. – Vol. 83. – P. 381 – 387.

SUMMARY

Efficiency of a direct action antihypoxant, energostim, in the treatment of acute myocardial infarction.

Andriadze N.A., Sukoian G.V., Otarishvili N.O., Chikobava E.A., Varazanashvili N.A., Yarovaya E.V., Gulegani N.E., Tatulashvili D.R., Karsanov N.V.

Use of direct action antihypoxant, Energostim, in the treatment of patients with acute myocardial infarction (AMI, 63 patients) in $11,8 \pm 2,3$ hours after anginous pang undergrounded by traditional therapy (nitroglycerine during 24 hours, nitrosorbide for next 12 days, metaprolol, enalapril, heparine, aspirine) decreases the mass of inevitable necrotization of left ventricule myocardium by 33% (without significant decrease of this one in the traditonally treated group). Essentially more quick dynamic of clinical status improvement and pronounced cardioprotection effect of Energostim correlates with normalization of energy supply system parameters of cardiomyocyte, obviously ability to utilize oxygen, lipid peroxidation and antioxadative activity of blood. Use of Energostim during the period of widening of regime of physical activity prevents increase of ST segments, Q waves, MB-CPK being seen during traditional treatment. According to rating (score) system (suggested for antihypoxant effeciency determination by Semigolovsky NU (1998)), Energostim much excels in cardioprotective effect of the litium hydroxybutyrate, inosie-F, amtisoole, mildronate (karnitine), nootropile (piracetam), olifene, cytochrome C, solcoserile and so much the ubiquinone, preductale and the other antihypoxants. Energostim provides decrease of frecueny of complications, mortality and beneficial prognosis. Obtained data gives ground to qualify Energostim as medicine of choise in the managment of AMI.

Key words: myocardium infarction, therapeutic strategy, energostim.

Генетические HLA-маркеры при неспецифических воспалительных и функциональных заболеваниях толстой кишки

И.Д. Лоранская, И.Л. Халиф, А.Г. Долбин, В.В. Яздовский

(Российская медицинская академия последиplomного образования,
Государственный научный центр колопроктологии МЗ РФ,
Московский координационный центр органного донорства, Институт иммунологии МЗ РФ)

РЕЗЮМЕ

В работе проведен анализ ассоциаций генетических маркеров предрасположенности и резистентности к неспецифическому язвенному колиту, болезни Крона и синдрому раздраженной толстой кишки, локализованных в HLA-системе, с помощью ДНК-генотипирования аллелей локусов DRB1, DQA1, DQB1 в российской (московской) популяционной группе. Получены данные о наличии ассоциации HLA-генов с этими нозологическими формами. Выявлены конкретные маркеры предрасположенности и резистентности к заболеваниям. Установлена генетическая гетерогенность неспецифического язвенного колита.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, генетические HLA-маркеры.

В настоящее время установлено участие наследственных механизмов в генезе неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК) [1, 4–7]. Однако вопрос о генетических маркерах неспецифических воспалительных заболеваний кишечника остается открытым. Безусловный интерес представляют иммуногенетические исследования системы генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-системы). В последние годы благодаря разработке метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и применению его в ДНК-генотипировании появилась возможность изучения не только антигенов HLA, но и кодирующих их генов [2, 3].

Анализ ассоциаций генетических маркеров предрасположенности и резистентности к НЯК и БК, локализованных в HLA-системе, с помощью ДНК-генотипирования в российской (московской) популяционной группе до настоящего времени не проводили. Большой интерес представляет и выполнение иммуногенетических исследований при функциональных заболеваниях толстой кишки, прежде всего при синдроме раздраженной толстой кишки (СРТК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 58 больных НЯК, 15 – БК и 18 – с СРТК. Серологическое типирование проведено на основе микролимфоцитотоксического теста для определения особенностей распределения HLA-антигенов I класса.

Всего исследовано 17 антигенов локуса А и 33 – локуса В. Контрольную группу составили 150 здоровых индивидуумов. Затем был проведен анализ генетических маркеров с помощью HLA-ДНК-генотипирования у больных НЯК, БК и с СРТК. В контрольную группу включены 147 здоровых доноров. Выделение ДНК проводили по методу Higuchi с некоторыми модификациями. HLA-генотипирование осуществляли методом мультипраймерной ПЦР в отечественном варианте. Проведено генотипирование по 13 аллелям локуса DRB1, 8 – DQA1 и 10 – DQB1.

Статистическая обработка результатов иммуногенетических исследований включала расчеты частот антигенов, генов, гаплотипов (H) и величин неравновесного сцепления аллелей (D). Достоверность величины D определяли по точному двустороннему тесту Фишера для четырехпольных таблиц. Статистическую оценку ассоциации HLA-ан-

тигенов и генов с заболеваниями проводили по показателям относительного риска (RR), этиологической (Ei) и превентивной (Pi) фракций. Величину RR вычисляли по формулам В. Woolf и J. Haldane. Достоверность ассоциации (P) определяли по критерию χ^2 для альтернативных признаков с поправкой на непрерывность выборки и по точному двустороннему тесту Фишера для четырехпольных таблиц, достоверность различия количественных показателей – с помощью критерия *t* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования больных НЯК установлены лишь отрицательно ассоциированные с заболеванием HLA-антигены (маркеры резистентности). Маркеров предрасположенности к НЯК (положительно ассоциированных HLA-антигенов) не выявлено. Анализ ассоциации HLA-антигенов I класса с НЯК представлен в табл. 1.

HLA-маркерами резистентности при НЯК являются антигены A19, B8, B51 и B62. Маркером наиболее высокой устойчивости к данному заболеванию служит HLA-антиген B8: она в 9 раз выше при

наличии данного антигена, чем при его отсутствии (RR=0,11, 1/RR=9,09, P=0,007).

Далее проводили анализ HLA-антигенов I класса при НЯК в зависимости от возраста, в котором возникло заболевание, протяженности патологического процесса в толстой кишке и характера течения болезни.

Маркером резистентности для начала заболевания в молодом возрасте (15–30 лет) является антиген A3 (RR=0,17, 1/RR=5,88, P=0,0393), в возрасте 31–50 лет – антиген A24 (RR=0,17, 1/RR=5,88, P=0,0391). В то же время HLA-маркером предрасположенности к возникновению заболевания в возрасте 51–70 лет служит антиген B7 (RR=3,69, P=0,0414).

При дистальных формах НЯК (проктитах и проктосигмоидитах) маркер резистентности – антиген A3 (RR=0,23, 1/RR=4,35, P=0,0271).

В результате анализа HLA-маркеров в зависимости от клинической формы течения заболевания установлено, что маркером предрасположенности к хроническому непрерывному течению НЯК является HLA-антиген B21 (RR=6,34, P=0,00761).

Маркерами резистентности при хроническом

Таблица 1

Анализ ассоциации HLA-антигенов I класса с НЯК

HLA-антигены	Больные НЯК (n=58)	Контрольная группа (n=150)	RR	1/RR	P	Ei/Pi
A19	10,3	22,7	0,39	2,56	0,0299	/0,14
B8	1,7	13,3	0,11	9,09	0,00708	/0,12
B51	3,4	12,0	0,26	3,85	0,0456	/0,09
B62	1,7	9,3	0,17	5,88	0,0446	/0,08

Примечание. RR – относительный риск; Ei – этиологическая фракция; Pi – превентивная фракция; P – достоверность ассоциации; n – количество больных.

Таблица 2

Особенности распределения аллелей локуса DRB1

HLA	НЯК (N=116)		БК (N=30)		СРТК (N=36)		Контрольная группа (N=294)	
DRB1*01	16	13,8*	8	26,7**	4	11,1	24	8,2
DRB1*04	6	5,2	1	3,3	4	11,1	36	12,2
DRB1*07	16	13,8	3	10	3	8,3	38	12,9
DRB1*08	8	6,9	1	3,3	1	2,8	11	3,7
DRB1*09	2	1,7	0	0	2	5,5*	1	0,3
DRB1*10	1	0,9	0	0	0	0	4	1,36
DRB1*11	13	11,2	6	20	6	16,7	41	13,9
DRB1*12	3	2,6	0	0	0	0	10	3,4
DRB1*13	13	11,2	4	13,3	5	13,9	39	13,3
DRB1*14	3	2,6	3	10	1	2,8	8	2,7
DRB1*15	20	17,2	4	13,3	4	11,1	43	14,6
DRB1*16	3	2,6	0	0	0	0	17	5,8
DRB1*17	5	4,3	3	10	3	8,3	22	7,5

* p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ** p<0,01.

Примечание. N – число исследованных HLA-гаплотипов.

рецидивирующем течении заболевания служат антигены A19 (RR=0,33, 1/RR =3,03, P=0,0364) и A24 (RR=0,28, 1/RR=3,57, P=0,0461).

В группе пациентов с БК выявлен достоверный маркер предрасположенности к данной патологии – антиген В18 (RR=4,5, P=0,0213).

У больных с СРТК при анализе HLA-антигенов I класса положительно или отрицательно ассоциированных с заболеванием антигенов не обнаружено.

Следующим этапом исследования был анализ особенностей распределения HLA-аллелей II класса у больных НЯК, БК и с СРТК с помощью HLA-ДНК-генотипирования полиморфизма аллелей локусов DRB1, DQA1 и DQB1.

Обследовали те же 3 группы больных. Контрольную группу составили 147 здоровых доноров. Проведено генотипирование по 13 аллелям локуса DRB1, 14 – DQA1 и 16 – DQB1. Особенности распределения аллелей локуса DRB1 при хронических заболеваниях толстой кишки представлены в табл. 2.

При исследовании аллелей локуса DRB1 установлено, что маркером предрасположенности к НЯК и БК является аллель DRB1*01 (RR=1,8, P=0,0333 для НЯК и RR=4,1, P=0,0047 для БК). В группе пациентов с СРТК также выявлен достоверный маркер предрасположенности – DRB1*09 (RR=17,2, P=0,0324). Таким образом, неспецифические воспалительные и функциональные заболевания толстой кишки имеют разные генетические маркеры предрасположенности, причем положительно ассоциированным с НЯК и БК является один и тот же аллель – DRB1*01.

Далее в группе больных с НЯК, более многочисленной, проводили анализ ассоциации аллелей локуса DRB1 с заболеванием в зависимости от протяженности патологического процесса в толстой кишке, возраста пациентов в момент начала болезни и клинической формы ее течения.

Установлено, что маркером резистентности при левостороннем НЯК является аллель DRB1*04: устойчивость к данной форме заболевания в 8 раз выше при наличии данного аллеля, чем при его отсутствии (RR=0,12, 1/RR=8,3, P=0,0309). При дистальных формах НЯК выявлен маркер предрасположенности – аллель DRB1*08 (RR=3,5, P=0,0167).

При исследовании аллелей DRB1 у больных НЯК в зависимости от возраста больного в момент начала болезни обнаружено, что положительно ассоциированным с молодым возрастом (до 30 лет) больных в начале развития данной патологии является аллель DRB1*01 (RR=2,4, P=0,0400). Для группы пациентов, заболевших в возрасте 30–50 лет, генетический маркер предрасположенности – DRB1*08 (RR=3,1, P=0,0383), а маркер резистентности – DRB1*04 (RR=0,13, 1/RR=7,7, P=0,0096).

Результаты HLA-ДНК-генотипирования у больных с разными клиническими формами течения НЯК показали, что при хроническом непрерывном течении заболевания маркером предрасположенности является аллель DRB1*01 (RR=2,5, P=0,0483), а маркером резистентности – DRB1*11 (RR=0,17, 1/RR=5,9, P=0,0307). В то же время при хронической рецидивирующей форме болезни выявлен лишь маркер резистентности – DRB1*04 (RR=0,11, 1/RR=9,1, P=0,0031).

Выраженная положительная ассоциация с определенным возрастом больных в момент начала заболевания обнаружена при анализе распределения частот аллелей локуса DRB1, находящихся в гомозиготном состоянии. Так, аллель DRB1*11 в гомозиготном состоянии является маркером начала заболевания в возрасте 30–50 лет (RR=6,0, P=0,0236). В свою очередь гомозиготность по аллелю DRB1*15 проявляет очень выраженную ассоциацию с возрастом в начале болезни 51–70 лет

Таблица 3

HLA-маркеры различных клинических вариантов НЯК

Варианты НЯК	Маркеры предрасположенности		Маркеры резистентности	
	HLA-аллель	RR	HLA-аллель	1/RR
Начало заболевания:				
до 30 лет	DRB1*01	2,4	–	–
30–50 лет	DRB1*08	3,1	DRB1*04	7,7
	DRB1*11 DRB1*11	6,0		
51–70 лет	DRB1*15 DRB1*15	36,5	–	
Локализация:				
дистальная форма	DRB1*08	3,5	–	
левостороннее поражение	–	–	DRB1*04	8,3
Форма течения:				
хроническое непрерывное	DRB1*01	2,5	DRB1* 11	5,9
хроническое рецидивирующее	–		DRB1*04	9,1

Примечание. RR – относительный риск.

(RR=36,5, P=0,0106). Риск возникновения болезни в данном возрасте при наличии гомозиготности по аллелю DRB1*15 в 36,5 раз выше, чем при ее отсутствии. HLA-маркеры различных клинических вариантов НЯК представлены в табл. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании аллелей DQA1 и DQB1 у больных НЯК, БК и с СРТК не выявлено аллелей,

положительно или отрицательно ассоциированных с данными заболеваниями.

Таким образом, в проведенных исследованиях впервые получены данные о наличии ассоциации HLA-генов с неспецифическими воспалительными и функциональными заболеваниями толстой кишки, выявлены конкретные маркеры предрасположенности и резистентности к НЯК, БК и СРТК. У пациентов с НЯК определена генетическая гетерогенность заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Е.А., Морозова Н.А. Генетические аспекты гормонорезистентности при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) // Материалы 5-й Российской гастроэнтерологической недели. – М., 1999. – Т.IX, №5. – С.59–213.
2. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Генетика иммунного ответа // Бюлл. Сибирского отделения РАМН. – 1998. – №2. – С.27–33.
3. Яздовский В.В. HLA и аллергические заболевания // Пульмонология. – 1994. – №4. – С. 6–19.
4. *Inflammatory bowel diseases* // Ed R.N. Allan, J.M. Rhodes, S.B. Hanauer et al. – 1997. – 489 p.
5. *Inflammatory bowel diseases* // Ed. J.B. Kirsner. – 5th edition. – 2000. – 800 p.
6. Satsangi J., Parkes M., Jewell D.P., Bell J.I. Genetics of inflammatory bowel disease // Clin. Sci. – 1998. – Vol. 94, № 5. – P.473–478.
7. Thomas G. Susceptibility genes in IBD; Where do we stand? // Falk Symp. – 1998. – № 106. – P. 9.

SUMMARY

Genetic HLA-markers in non-specific inflammatory and functional diseases of the large intestine

Loranskaya I.D., Khalif I.L., Dolbin A.G., Yadzovsky V.V.

This work makes the analysis of genetic markers, which show the tendency or resistance for the colitis gravis, Crohn' disease, colitis mucous, that are localized in the HLA-system due to the DNA-genotypization of DRB1, DQA1, DQB1 loci alleles in Russian (Moscow) population group. The real markers were revealed, which show the inclination or resistance towards this morbidity. It was found the genetic heterogeneity of ulcerative colitis.

Key words: colitis gravis, genetic HLA-markers.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2-053.88-07:616.89-008-07

Влияние длительной гипотензивной монотерапии препаратом беталок ЗОК на когнитивную функцию больных пожилого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией

А.И. Мартынов, О.Д. Остроумова, Н.К. Корсакова, В.И. Мамаев,
М.В. Нестерова, Н.А. Варако, Ю.А. Баграмова

(Кафедра внутренних болезней № 1 Московского государственного медицинского стоматологического университета;
кафедра нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова)

Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в России в последние 20 лет, свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний (39,2 % – среди мужчин, 41,1 % – среди женщин). При этом у представителей и того, и другого пола отмечается достоверное увеличение частоты развития АГ с возрастом (более чем у 50 % лиц старше 50 лет) [5]. Среди осложнений АГ наряду с ишемической болезнью сердца, повреждением периферических сосудов и почек большое место занимают цереброваскулярные расстройства. К клиническим проявлениям поражения головного мозга при АГ относятся не только инсульты и дисциркуляторная энцефалопатия, но и сосудистая деменция, при развитии которой прогноз заболевания значительно ухудшается.

В ходе многочисленных плацебоконтролируемых исследований было установлено, что препаратами первого ряда, используемыми при длительном лечении больных с АГ, являются β -блокаторы и тиазидные диуретики [5]. Согласно

результатам многоцентрового исследования, опубликованном в 1999 г., гипотензивная терапия β -блокаторами в сочетании с антагонистами ионов кальция и/или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента способствовала снижению частоты возникновения и прогрессирования деменции у лиц в возрасте 75 лет и более с артериальным давлением (АД) выше 160/95 мм рт. ст. [9].

Один из наиболее часто используемых для лечения АГ β -блокаторов – метопролол сукцинат (беталок ЗОК, фирма “Astra Zeneca”, Швеция). Однако в доступной нам литературе практически отсутствуют данные о его влиянии на состояние высших психических функций у больных пожилого возраста с мягкой и умеренно выраженной АГ, что и определило цель настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 15 больных (5 мужчин, 10 женщин) в возрасте 60 – 75 лет (средний возраст $66,4 \pm 3,7$ года) с нелече-

ной или леченной без эффекта мягкой и умеренной эссенциальной АГ: систолическое артериальное давление (САД) выше 140, но ниже 180 мм рт. ст. и/или диастолическое (ДАД) выше 90, но ниже 110 мм рт. ст. (по классификации ВОЗ, 1999 г.) [10]. Средняя длительность АГ составила $17 \pm 5,3$ года. Всем больным после обследования (суточное мониторирование АД, нейропсихологическое обследование по схеме А.Р. Лурия) был назначен беталок ЗОК в дозе 50 – 200 мг/сут в качестве монотерапии. На 24-й неделе исследования во время последнего визита пациента повторно проводили суточное мониторирование АД и нейропсихологическое обследование.

Мониторирование АД осуществляли с использованием комплекса АВРМ-04 фирмы “Mediteck” (Венгрия) в течение 24 ч с 15-минутными интервалами в дневное и 20-минутными в ночное время [4]. Результаты считали достоверными, если при их автоматической обработке было исключено не более 20% измерений.

Нейропсихологическое обслед-

Динамика уровня обобщения у больных пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ на фоне терапии бетаблоком ЗОК в течение 24 нед (количество больных, правильно выполнивших тесты, %)

Уровень обобщения	Исходно (n=15)	После лечения (n=15)
В вербально-логической сфере	70	70
В зрительно-логической сфере	20	50*
В наглядно-образной сфере	10	100*

*Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

дование проводили совместно со специалистами кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова по схеме А.Р. Лурия [1, 2]. При изучении мыслительной деятельности особое внимание было уделено исследованию уровня обобщения в вербально-логической, зрительно-логической и наглядно-образной сферах, поэтому использованные с этой целью тесты включали следующие задания:

а) для вербально-логической – задание “трактовка смысла пословиц”. Больному предлагали своими словами передать переносное значение трех хорошо известных русских народных пословиц (норма – правильная трактовка всех трех пословиц);

б) для зрительно-логической – задание “исключение предметов”. Больному последовательно предъявляли 6 карточек с изображениями четырех предметов на каждой и просили исключить один предмет, по смыслу не соответствующий трем другим, составившим единую логическую группу (норма – правильное выполнение задания по всем карточкам);

в) для наглядно-образной – задание “понимание сюжетных картинок”. Больному последовательно предъявляли три картинки, на которых была изображена цепочка событий, и просили составить по ним устный рассказ (норма – правильное понимание сюжета).

Статистическую обработку

данных проводили с помощью пакета программ STATGRAPHICS 3,0 на компьютере IBM PC/AT-486.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ монотерапия β -блокатором беталок ЗОК в течение 24 нед приводила к достоверному ($p < 0,01$) снижению САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время (за день САД снизилось со 152,1 до 131,0 мм рт.ст., ДАД – с 85,3 до 75,6 мм рт.ст., за ночь САД – со 132,8 до 110,2 мм рт.ст., ДАД – с 73,2 до 62,5 мм рт.ст.).

Анализ данных, полученных при исследовании различных компонентов мыслительной деятельности пациентов, принимавших беталок-зок, позволяет сделать заключение о значительном улучшении операционального мышления (см. таблицу).

При анализе других исследованных параметров мыслительной деятельности достоверно значимых различий не выявлено.

Деменция – это диффузное нарушение психических функций в результате органического поражения мозга, проявляющееся первичными нарушениями мышления и памяти и вторичными эмоциональными и поведенческими расстройствами [6]. Наиболее часто причиной развития слабоумия являются атеросклероз, АГ, облитерирующий тромбангиит, инфаркт миокарда и др. [7]. По-

скольку эти заболевания и вызывающие их факторы “сосудистого риска” по мере старения выявляются все чаще, сосудистая деменция характерна прежде всего для лиц пожилого и старческого возраста. Одна из наиболее распространенных форм деменции – сосудистая. С учетом того, что средняя продолжительность жизни в нашей стране значительно уменьшилась, а частота развития АГ с возрастом повысилась (у лиц старше 60 лет превышает 50 %), в последнее время именно сосудистая деменция стала особенно актуальной медико-социальной проблемой [5]. Для ведения таких больных требуется все большее количество материальных и социальных средств [11]. Показано, что лечение даже мягкой АГ у больных пожилого возраста приводит к снижению частоты развития у них деменции и соответственно значительному уменьшению затрат на лечение, а следовательно, имеет большое социально-экономическое значение [8].

Профилактика сосудистой деменции заключается прежде всего в стабилизации АД и поддержании его на нормальном уровне. Однако данные о влиянии гипотензивной терапии на состояние высших психических функций у больных пожилого возраста с АГ представлены лишь в единичных зарубежных публикациях. Представляют интерес результаты многоцентрового исследования, посвященного изучению вопросов возникновения и прогрессирования деменции, в которое были включены 1810 лиц в возрасте 75 лет и более. В группе больных (651), ранее леченных гипотензивными препаратами, деменция развивалась достоверно ($p < 0,001$) реже, чем у лиц, не получавших такого лечения. За время лечения 584 пациентов без деменции достоверно снизилась частота возникновения слабоумия. Результаты исследования свидетельствуют, что использование гипотензивных препаратов разных групп при лечении больных пожилого возраста с АД выше

160/95 мм рт. ст. приводит к достоверному снижению риска развития деменции. Контроль АД очень важен и при уже развившемся поражении головного мозга, в том числе с признаками мнестико-интеллектуальной недостаточности. Согласно данным J.S. Меуер и соавт. [3], при сохранении систолического АД 135–150 мм рт. ст. отмечается улучшение или стабилизация показателей интеллектуальных функций у больных с сосудистой деменцией, тогда как в случаях отсутствия контроля АД эти показатели ухудшаются. Однако в доступной нам литературе практически нет сведений о влиянии гипотензивной терапии β -блокаторами на высшие психические функции больных АГ пожилого возраста.

Анализ полученных нами данных позволил выявить у пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной АГ при длительной (в течение 24 нед) гипотензивной терапии β -блокатором беталок ЗОК положительную динамику в области интеллектуальной деятельности больных при выполнении действий, требующих более высокого уровня обобщения в наглядно-образной и зрительно-логической сферах. Это свидетельствует о том, что лечение препаратом беталок-зок уменьшает негативное влияние повышенного АД на функционирование префронтальных структур мозга, ответственных за программирование, регуляцию и контроль психической деятельности, и, следо-

вательно, оказывает общее положительное влияние на адаптивные возможности стареющих пациентов. Уменьшение этого патогенного воздействия приводит к стабилизации происходящих при старении изменений, что является одним из самых важных условий так называемого благополучного старения, повышает социальную адаптацию и качество жизни пожилых людей.

Таким образом, терапия препаратом беталок ЗОК в течение 24 нед не только обеспечивает адекватный контроль АД в течение суток, но и оказывает положительное влияние на мышление пациентов пожилого возраста с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. – СПб, 1997.
2. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. – М.: Изд-во МГУ, 1962.
3. Медведев А.В. Сосудистая деменция // Современная психиатрия. – 1998. – №4. – С. 20–23.
4. Ощепкова Е.В., Rogozova A.H., Варакин Ю.А. и др. Variability of arterial blood pressure (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертензии // Тер. арх. – 1994. – № 8. – С. 70–73.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Часть I. – М., 1999. – 67 с.
6. Справочник по неврологии / Под ред. Е.В. Шмидта, Н.В. Верещагина. – М.: Медицина, 1989. – С. 98–100.
7. Справочник по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина, 1985. – С. 47–134.
8. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1347–1351.
9. Gio Z., Fratiglioni L., Zhu L. et al. Occurrence and Progression of Dementia in a Community Population Aged 75 Years and Older // Arch. Neurol. – 1999. – Vol. 56. – P. 991–996.
10. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17, №2. – P. 151–183.
11. Van den Bosch J.H., Kardaun J.W. Disease burden of nervous system disorders in The Netherlands // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 1994. – Vol. 138. – P. 1219–1224.

#

Клинико-нейрофизиологическое обоснование применения низкоинтенсивной лазерной терапии у больных с остаточными явлениями после перенесенного инсульта

М.В. Путилина

(Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко)

Острое нарушение мозгового кровообращения по частоте летальных исходов занимает третье место после сердечно-сосудистой патологии и онкологических заболеваний. Оно является одной из основных причин инвалидизации населения. На лечение больных с этой патологией приходится около 6% от всех общебольничных затрат [2]. Хотя прямые расходы в период пребывания пациентов в больнице сразу после инсульта велики, основное значение приобретает стоимость длительной помощи, необходимой в процессе их реабилитации [7, 8]. В обозримом будущем будет отмечаться тенденция к росту частоты развития сосудистой патологии мозга в связи с «омоложением» таких нозологических форм, как гипертоническая болезнь и атеросклероз. Это обуславливает большой интерес специалистов к проблеме цереброваскулярной патологии [1, 3, 4].

Лечение больных с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения – одна из основных задач современной медицины. Общеизвестно, что с помощью традиционных фармакотерапевтических методов не всегда удается провести эффективную коррекцию постинсультных осложнений, особенно в поздние сроки реабилитационного перио-

да. При этом очевидна неспособность фармакологических препаратов влиять на сложные патогенетические и патоморфологические изменения, возникающие в нервной ткани. Повышению эффективности фармакотерапии может способствовать использование физических методов лечения, поэтому актуальность исследований в этой области бесспорна, а работы в данном направлении своевременны и целесообразны.

В начале 90-х годов была доказана высокая эффективность надартериальной лазерной терапии в коррекции цереброваскулярной патологии [3–6]. На основании этих данных разработана методика воздействия на область проекции общих сонных артерий и верхнего изгиба позвоночных артерий. Нами предложена методика лазерной терапии, применяемая с учетом типа инсульта, проекции очага поражения, патогенетических и патоморфологических изменений, выявляемых у больного в сроки от 1 мес до 2 лет после инсульта.

Целью настоящего исследования явилось клинико-нейрофизиологическое обоснование целесообразности комплексного лечения (медикаментозная и лазерная терапия) больных, перенесших инсульт.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 150 больных (100 мужчин и 50 женщин), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, в возрасте от 46 до 65 лет. Время, прошедшее после инсульта, колебалось от 1 мес до 2 лет. У большинства пациентов выявлены сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь I–II стадии (у 90 человек), общий и церебральный атеросклероз (у 40), другие заболевания: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, поражение желудочно-кишечного тракта (у 10). В зависимости от тяжести перенесенного инсульта выделены 4 группы больных: 1-я – пациенты (50) с выраженными парезами и параличами на фоне моторной афазии; 2-я – больные (50) с умеренно выраженными парезами и параличами с элементами моторной афазии; 3-я – пациенты (50) с минимальной неврологической симптоматикой; 4-я – контрольная, в которую было включено 50 доноров Областной станции переливания крови в возрасте 45–65 лет без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Больным 1-й и 2-й групп назначали комплексное лечение,

включавшее традиционную медикаментозную и лазерную терапию, которую проводили по следующей методике. Пациенты получали по три курса лазерной терапии с применением аппарата "Мустанг-016". Первый курс – фокально-контактное воздействие (зона проекции очага), которое проводили головкой ЛО1 (длина волны 0,89 мкм, импульсная мощность 2–4 Вт, частота импульсов 1500 Гц, длительность воздействия на зону проекции очага 1–2 мин). Курс состоял из 10 процедур (по одной в день). Дополнительно применяли лазерную акупунктуру по точкам "базового рецепта" G14, E36, VC12, MC6, RP6 (головка МЛОЗ, длина волны 0,89 мкм, непрерывное инфракрасное или модулированное излучение частотой 2 Гц). Лечение проводили на фоне традиционной медикаментозной терапии с включением витаминов А, С, группы В, ангиопротекторов, сосудорасширяющих тканевых препаратов, биогенных стимуляторов.

Второй курс – контактно-сканирующее воздействие на зоны – проводили через 1 мес после первого в амбулаторных условиях. Головкой ЛО1 осуществляли облучение следующих зон: I – контактное воздействие на проекцию каротидного синуса справа и слева (частота импульсов 1500 Гц, длительность воздействия по 1 мин); II – сканирующее воздействие на "точки огня" паравертебрально по 3–4 поля (справа и слева) на уровне $C_1 - Th_{III}$ (длина волны 0,89 мкм, импульсная мощность 2–4 Вт, частота импульсов 150 Гц, время воздействия на одну зону 30 с, движение головки поступательно-возвратное); III – контактно-сканирующее воздействие на зону проекции аорты и легочного ствола во втором межреберье слева (частота импульсов 1500 Гц, длительность воздействия 30 с). Сеанс заканчивали проведением лазерной акупунктуры по точкам "базового рецепта". Курс состоял из 10–15 процедур (по одной в день) без медикаментозной терапии.

Третий курс – дистанционно-сканирующее воздействие – назначали через 1,5–2 мес после предыдущего. Головкой ЛО1 проводили облучение следующих зон: I – проекция шейного сплетения $C_{III} - Th_I$ справа и слева (длина волны 0,89 мкм, частота импульсов 1500 Гц, длительность воздействия 2 мин, движение головки поступательно-возвратное); II – паравертебрально на уровне $L_{II} - L_{IV}$ справа и слева (частота импульсов 80 Гц, длительность воздействия по 2 мин, движение головки поступательно-возвратное); III – болевые точки по ходу паретичных конечностей (импульсная мощность 3–5 Вт, частота импульсов 80–150 Гц, длительность воздействия на одну точку 30 с); IV – "базовый рецепт" по 16 с на одну точку. Третий курс включал 10–15 процедур (по одной в день), которые проводили на фоне лечебной физкультуры и массажа паретичных конечностей.

В 3-й группе первые два курса лазерной терапии проводили так же, как в 1-й и 2-й, а третий курс – по следующей схеме. Дистанционно-сканирующее воздействие осуществляли головкой ЛО1 по зонам: I – паравертебрально на уровне $C_1 - Th_{III}$ сканирующее воздействие сверху вниз, снизу вверх, слева и справа (длина волны 0,89 мкм, импульсная мощность 2–4 Вт, частота импульсов 1500 Гц, длительность воздействия 1 мин на каждую зону); II – контактно в проекции синокаротидной зоны – середина грудноключичной мышцы (магнитная насадка ММ50 – 50 мТл, длина волны 0,89 мкм, импульсная мощность 4 Вт, частота импульсов 1500 Гц, длительность воздействия по 2 мин справа и слева); III – по линии, соединяющей затылочный выступ, теменной и лобный бугры, контактно – сканирующее воздействие справа и слева (длина волны 0,89 мкм, частота импульсов 150 Гц, длительность воздействия по 0,5 мин). Сеанс заканчивали проведением лазерной акупунктуры по точкам

"базового рецепта" G14, VC12, MC6, RP6 (головка МЛОЗ, длина волны 0,89 мкм, непрерывное инфракрасное или модулированное излучение частотой 2 Гц). Курс состоял из 10–15 процедур (по одной в день).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После лечения больных всех групп обследовали один раз в квартал в течение 5 лет. При этом получены следующие результаты. У пациентов 1-й группы характер жалоб изменился: у 98% (49 человек) достоверно уменьшилась интенсивность головной боли, у 2% (один человек) она исчезла вообще, у 70% (35) прекратились головокружения, у 74% (37) перестали наблюдаться раздражительность и плаксивость. Сон нормализовался у 98% (49) больных, боли в сердце уменьшились у 48% (24) на фоне достоверного снижения артериального давления. Значительное достоверное улучшение нами зарегистрировано у 76% (38), улучшение – у 16% (8) больных, у 8% (4) изменений не отмечено. Потребность пациентов в повседневной помощи уменьшилась, индекс Бартелла возрос до $13,2 \pm 2,4$ ($p < 0,001$). В неврологическом статусе выраженность анизорефлексии уменьшилась у 70% (35) больных, парезов и параличей (с 0–1 до 2–3 баллов) – у 66% (33), индекс произвольных движений возрос (с 0–11 до 14–19 баллов) у 58% (29) больных ($p < 0,0001$). Увеличилась сила в пораженных конечностях (с 0–1 до 2–3 баллов), появилась тенденция к нормотонусу (с 3–4 до +1–2 баллов) у 60% (30) ($p < 0,05$). У всех пациентов исчезли явления орального автоматизма, у 78% ($p < 0,05$) отмечена тенденция к уменьшению выраженности моторной афазии. У 50% больных с синкинезиями они исчезли, у 44% (22) отмечено восстановление чувствительности, у 6% (3) пациентов с на-

рушениями болевой чувствительности установлено ее достоверное снижение. Согласно данным реоэнцефалографии (РЭГ), у 58% больных уменьшилась выраженность признаков венозного полнокровия, сгладилась межполушарная асимметрия, у 64% снизился сосудистый тонус. Коэффициент асимметрии, отражающий дефицит кровенаполнения пораженного полушария, уменьшился с $33,5 \pm 2,36$ до $29,9 \pm 2,005$. Длительность распространения восходящей волны уменьшилась с $0,22 \pm 0,015$ до $0,19 \pm 0,036$ с ($p < 0,0001$). Кровенаполнение в обоих полушариях увеличилось с $0,089 \pm 0,005$ до $0,091 \pm 0,005$ Ом. Скорость запаздывания пульсовой волны не изменилась. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) установлена достоверная нормализация фоновой активности, сгладилась межполушарная асимметрия (у 58% больных), стали более четкими межрегиональные отличия, уменьшилась выраженность β -ритма (у 40%), появился сопутствующий α -ритм (у 42%), стал более регулярным доминирующий ритм. Реактивные сдвиги в ответ на функциональные пробы уменьшились. Согласно результатам ультразвуковой доплерографии, у 56% больных выявлена достоверная положительная динамика в виде увеличения на 20% скорости линейного кровотока по общим сонным и позвоночным артериям, у 70% сгладились признаки дисциркуляции мозгового артериального кровотока. Асимметрия линейной скорости кровотока в каротидном синусе значительно уменьшилась у 30% больных, увеличение скорости линейного кровотока исчезло у всех (9) пациентов, у которых оно отмечалось до лечения. По данным компьютерной томографии (КТ), выраженность ишемии и гидроцефалии уменьшилась у 70% пациентов ($p < 0,05$), у 30% сформировались кисты.

У пациентов 2-й группы отмечены увеличение вариабельности и изменение характера предъяв-

ляемых ими жалоб. У 70% (35) исчезла головная боль, остальные 15 отмечали ее достоверное уменьшение. Головокружения уменьшились или исчезли у 70% (35), у всех леченых больных восстановилась память и нормализовался сон, они стали более оптимистичными, поверили в собственные силы. Все это происходило на фоне стабилизации эмоциональной лабильности. Одновременно у 70% (35) больных зарегистрировано уменьшение болей в паретичных конечностях, у 20% (10) – их исчезновение, у 10% (5) изменения отсутствовали ($p < 0,05$). После трех курсов лазерной терапии стабилизировалось артериальное давление у 50 больных ($p < 0,0001$). Значительное достоверное клиническое и симптоматическое улучшение наблюдали у 60% больных, улучшение – у 30%, изменения отсутствовали у 10%. Потребность в повседневной помощи также уменьшилась, индекс Бартелла составил в среднем $17,6 \pm 1,005$. После лечения у 80% (40) больных наблюдалась положительная динамика неврологической симптоматики или она исчезла полностью. Это выражалось в отсутствии нистагмоидных подергиваний глазных яблок у 10% (5) больных, пареза лицевого нерва у 6% (3). У 50% (25) больных увеличилась сила в паретичных конечностях (с 2–3 до 4–5 баллов) ($p < 0,005$), возрос индекс произвольных движений с 25–26 до 30 ($p < 0,0001$), появился нормотонус от 1–2 до 0–1 балла по шкале Ashworth ($p < 0,005$). Исчезновение автоматизма отмечено у 50% (25), синкинезий – у 10% (5) больных. Восстановление нарушенной чувствительности в этой подгруппе происходило быстрее, чем в других. Уже после 2-го курса лазерной терапии у 50% больных уменьшилась выраженность гиперстезии, а к концу 3-го она исчезла совсем. Речевые функции восстановились у 36% (18) больных, у 4% (2) изменения отсутствовали ($p < 0,0001$). На основании результатов РЭГ

мы сделали вывод о том, что у 70% (35) пациентов сгладилась межполушарная асимметрия, коэффициент асимметрии снизился с $29,5 \pm 2,36$ до $20,1 \pm 1,40$, продолжительность распространения восходящей волны уменьшилась с $0,20 \pm 0,03$ до $0,17 \pm 0,015$ с ($p < 0,05$). Кровенаполнение в обоих полушариях увеличилось по сравнению с таковым до лечения с $0,080 \pm 0,005$ до $0,097 \pm 0,005$ Ом. Скорость запаздывания пульсовой волны не изменилась. Выраженность признаков венозного полнокровия достоверно уменьшилась, снизился сосудистый тонус.

Результаты проведенных нами исследований подтвердили предположение, что под действием низкоинтенсивного лазерного излучения нормализуются (по данным РЭГ) показатели церебральной гемодинамики. При ЭЭГ выявлены достоверное сглаживание межполушарной асимметрии у всех больных, нормализация фоновой активности, уменьшение выраженности β -ритма у 75% (35), появление сопутствующего α -ритма у 30%, повышение регулярности доминирующего ритма. Реактивные сдвиги в ответ на функциональные пробы уменьшились. На основании результатов ультразвуковой доплерографии можно констатировать улучшение кровоснабжения головного мозга. Это достоверно подтверждается увеличением (на 30–40%) скорости линейного кровотока по общим сонным и позвоночным артериям у 70% (35) больных, у которых отмечено также сглаживание признаков дисциркуляции мозгового артериального кровотока. У 50% (25) больных значительно уменьшилась асимметрия линейной скорости кровотока в каротидном синусе. На сериях томограмм чаще всего (у 50% больных) регистрировали уменьшение выраженности признаков гидроцефалии, уменьшение или полное исчезновение зон низкой плотности с нечеткими границами также у 50% обследованных. У 2 пациентов динамики изменений на КТ не выявлено.

У пациентов 3-й группы после лечения нами зарегистрировано следующее. У них уменьшилось количество предъявляемых жалоб или они исчезли совсем. Так, жалобы на боли в затылочных и височных областях, усиливающиеся по утрам или при умственном напряжении, перестали предъявлять 98% (49) обследованных. После трех курсов у одного пациента прекратилась постоянная головная боль, которая беспокоила его до лечения. Головокружения исчезли у 30 обследованных, уменьшились у 5. Раздражительность, рассеянность внимания исчезли у 50% (25), память восстановилась у 70% (35) больных. При нейропсихологическом обследовании достоверно выявлены восстановление нарушенного абстрагирования у 70% (35) больных, увеличение объема восприятия, повышение работоспособности у 50% (25). Результаты объективного исследования подтвердили данные, полученные при субъективном. У 90% (45) пациентов нормализовалось артериальное давление, у 10% оно осталось без изменения. При неврологическом обследовании у 70% (35) больных отмечено исчезновение патологической симптоматики. Так, ослабление реакции зрачков на свет и конвергенцию уменьшилось у 18% (9) больных, сохранилось у 10% (5). Горизонтальный нистагм и повышение сухожильных рефлексов не фиксировались у 70% (35),

патологические рефлексы отмечались лишь у 10% (5), неустойчивость в позе Ромберга сохранилась у 30% (15), выраженная атаксия исчезла у 70% больных. Нарушенная чувствительность восстановилась у всех больных, у которых она регистрировалась до лечения. Значительное улучшение выявлено у 80% больных, улучшение – у 16%, изменения не отмечены у 4%. Осложнений после лечения не выявлено, так же как и побочных эффектов. Согласно результатам РЭГ, у 70% (35) пациентов зафиксированы достоверные признаки уменьшения венозного полнокровия и межполушарной асимметрии, увеличение длительности распространения восходящей волны с $0,20 \pm 0,006$ до $0,15 \pm 0,08$ с. Скорость запаздывания пульсовой волны не изменилась. Кровенаполнение в обоих полушариях увеличилось до $0,01 \pm 0,0015$ Ом. При проведении ЭЭГ у 68% (34) обследованных зарегистрировано уменьшение выраженности дезорганизованного α -ритма, количества быстрых волн, явлений десинхронизации. Результаты КТ свидетельствовали об уменьшении выраженности гидроцефалии у 50% пациентов. При ультразвуковой доплерографии у 70% (35) больных выявлено достоверное увеличение линейной скорости кровотока на 30% по позвоночным артериям и на 20% по системе сонных артерий.

ВЫВОДЫ

Проанализировав результаты комплексного лечения пациентов с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения, можно сделать следующие выводы.

Низкоинтенсивное лазерное излучение способствует нормализации кровоснабжения мозга и обеспечивает достаточно высокий процент восстановления функций, утраченных после инсульта. Нормализация обменных процессов в головном мозге приводит к коррекции двигательных и речевых нарушений в раннем восстановительном периоде. Восстановление объемного кровотока в системе сонных и позвоночных артерий имеет значение для профилактики поздних осложнений острых нарушений мозгового кровообращения. Под влиянием лечения происходит улучшение психоэмоционального состояния больных. После лечения не зарегистрировано ни одного случая развития ранних или поздних осложнений. Получен клинический эффект: в результате положительной неврологической динамики уменьшена продолжительность пребывания больных в стационаре. Таким образом, предложенный метод лечения целесообразно применять с целью реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ворлоу Г.П. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. – СПб, 1998. – 629 с.
2. Горбунов Ф.Е., Кочетков А.В. Актуальные вопросы профилактики неинфекционных заболеваний: Материалы международной конференции. Т. 1. – М., 1993. – С.119.
3. Горбунов Ф.Е., Кочетков А.В., Миненков А.А. и др. Новое в лазерной медицине: Материалы международной конференции. – М., 1991. – С. 48.
4. Козлов В.И., Буйлин В.А. Лазеротерапия с применением АЛТ "Мустанг". – М., 1998, – 148 с.
5. Кочетков А.В. Лечебные физические факторы на этапе ранней реабилитации больных церебральным инсультом.: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1998.
6. Мусаев А.В. Клинико-нейрофизиологические основы применения лечебных факторов у больных с различными уровнями поражения нервной системы: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1986.
7. Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. – М., 1975. – 512 с.
8. Bayevsky R., Gorbunov F., Rochetkov A. World Congress on Neurological Rehabilitation, 1-st abstracts. – Newcastle, 1996. P. 104.

Патогистологическая дифференциальная диагностика интраэпителиальных неоплазий и карцином молочной железы

С.Г. Григорьева

(Кафедра патологической анатомии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва)

Век компьютеризации большинства отраслей человеческой деятельности развитие медицинской науки, в том числе современной диагностической патологической анатомии, будет основываться, в частности, на данных количественной патологии, которая обеспечивает надежность и точность патогистологических заключений [1–4]. Однако гистопатологическая диагностика, базирующаяся на клинических, макро- и микроскопических данных, имеет главным образом описательный характер, что не во всех случаях соответствует возросшим требованиям современной онкологической клиники. Лечение опухолей проводят на основе результатов гистологического исследования биоптата по специальным протоколам, которые соответствуют фазам развития опухолевого процесса. Однако в патологоанатомической практике встречаются случаи различной трактовки одних и тех же гистологических картин разными исследователями [6, 18]. Особенно часты расхождения в оценке начальных стадий канцерогенеза, предшествующих инвазивному росту (тяжелая дисплазия, рак *"in situ"*), в определении тяжести опухолевого процесса и тканевой принадлежности недифференцированных опухолей [18, 20]. Отметим, что патологи уже широко используют новые термины, в числе которых "интраэпителиальная неоплазия". Атипичную пролиферацию разной тяжести в предстательной железе обознача-

ют PIN [15], в шейке матки – CIN [23], в яичке – TIN [17], в молочной железе – MIN [25], выделяя две или три степени этих предраковых изменений. Указанные обозначения облегчают выбор однообразной адекватной тактики ведения больных в различных лечебных учреждениях. Для реализации этих предложений требуется не только подробное описание морфологических изменений в гистологических структурах органов, но и использование ряда дополнительных методов исследования с целью уточнения характера пролиферативной активности клонов клеток [8, 10, 11, 19, 21]. Отметим, что пролиферативную активность клонов клеток оценивают по разному темпу синтеза ДНК в их интерфазных ядрах. В настоящее время для этого используют иммунохимические и радиоизотопные методики, требующие дорогостоящих расходных материалов [10, 20, 21]. Более просты и доступны светооптические методы решения тех же задач – определение содержания Фельген-ДНК в ядрах клеток с помощью микроспектрофотометрического исследования обычных цитологических или гистологических препаратов [1–4, 7, 9, 11, 14, 24].

Цель работы – использование результатов микроспектрофотометрического исследования ploидности ядер клеток долькового и протокового эпителия для проведения дифференциальной диагностики разных стадий канцерогенеза в молочной железе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении спектрофотометрического анализа использованы гистологические препараты толщиной 8 мкм [24], изготовленные из биопсийного и операционного материала молочных желез, полученного от 73 пациенток, и окрашенные по Фельгену (без докраски фона) [1]. Для установления "истинного стандарта" ploидности ядра использованы результаты измерений интегральной яркости ядер лимфоцитов в центрифугате крови и ядер сперматозоидов в мазках спермы человека, для получения "тканевого стандарта" ploидности – определения количества лимфоцитов в гистологических срезах и биопсийном материале новообразований молочной железы. Анализ препаратов проводили на компьютерных анализаторах изображений ("Цейсс", Германия, с программой "Видеотест") и "Имаджер Биомед 2" ("Конверсия", Москва, с программой "Автан-Сан").

Измерено 1672 ядра малых лимфоцитов в мазках крови (истинный стандарт диплоидного значения ДНК) и гистологических срезах (тканевый стандарт 2с), а также 189 ядер сперматозоидов (гаплоидный набор хромосом, равный 1с).

При изучении опухолей и опухолеподобных изменений молочной железы определена ploидность 9061 ядра клеток долькового эпителия и 6081 ядра клеток протокового эпителия молочной

Изменение количества ядер клеток с увеличением показателей плоидности ядер эпителиальных клеток (по всему материалу и по четырем диагностическим группам, в процентах) при канцерогенезе в молочной железе

Стадия канцерогенеза	Плоидность ядер клеток, с												всего, %	
	1,5-1,9	2-2,4	2,5-2,9	3-3,4	3,5-3,9	4-4,4	4,5-4,9	5-5,4	5,5-5,9	6-6,4	6,5-6,9	7-7,4		7,5-7,9
Дольковый эпителий (9061 ядро)														
Норма	260	950												22,5
Гиперплазия			1228											16,9
Профиль группы, %	6/11	16,5/39	16,9/50											43,2
МИН-1				1379	2979	770								5,8
МИН-2				13,7/31	29,5/69	15,8/100								
Профиль группы, %							725	180	187	0	403			9061 11,6
Карцинома							7,2/48	1,2/12	0,8/13		3,6/27			100
Профиль группы, %														
Протоковый эпителий (6081 ядро)														
Норма	332	292												18,9
Гиперплазия			218											15,0
Профиль группы, %	11,5/40	7,4/34	15/26											12,2
МИН-1				621	1162	896								44,1
МИН-2				12,2/16	17/30	13/23								
Профиль группы, %							1251	140	93	0	461	105	210	6081 9,9
Карцинома							14,1/31	1,4/11	0,9/7		3,6/35	0,7/8	1,5/6	100
Профиль группы, %														

железы. Получаемые результаты измерений исследуемых ядер эпителиальных клеток сопоставляли с тканевыми стандартами плоидности и получали сведения о плоидности ядер эпителиальных клеток и средних значениях для их клонов.

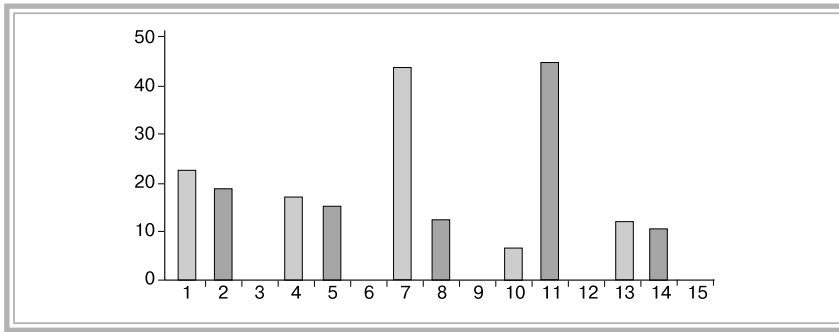
Исследуемый материал подразделяли на четыре группы: нормальный и гиперплазированный эпителий, легкая и умеренная дисплазия эпителия (интраэпителиальная неоплазия I степени), тяжелая дисплазия и рак "in situ" (интраэпителиальная неоплазия II степени) и инфильтрирующие дольковые и протоковые карциномы.

Все получаемые данные подвергали статистической обработке с вычислением средних арифметических (M), среднеквадратических отклонений (σ) и ошибки выборки (m). Различия между показателями считали достоверными при уровне безошибочного суждения 0,95 [1, 2, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе изменений средних показателей плоидности типичных клонов эпителиальных клеток молочной железы в ранних стадиях канцерогенеза выявлена четкая закономерность – увеличение показателей плоидности, определяемой по содержанию ДНК в ядрах, по мере нарастания стадий малигнизации (см. таблицу и рисунок).

При решении дифференциально-диагностических задач изучено изменение количества генетического материала в ядрах клеток, характеризующих четыре стадии канцерогенеза. Отмечено нарастание всех показателей накопления ДНК в ядрах клеток по мере увеличения стадий канцерогенеза. Выявлены также более высокие значения этих показателей в дольковом эпителии по сравнению с протоковым в предраковых стадиях, а при карциномах эти соотношения изменялись в противоположном направлении.



Сравнительная характеристика распределения ядер клеток, характеризующих стадии канцерогенеза.

По оси абсцисс: первая пара столбцов – нормальный эпителий, вторая – гиперплазия эпителия, третья – МИН-1, четвертая – МИН-2, пятая – карциномы (первые столбцы – дольковый эпителий, вторые – протоковый); по оси ординат: количество ядер, %.

Такая же закономерность установлена и в распределении ядер с определенной ploидностью по разным стадиям канцерогенеза (см. рисунок).

Данные таблицы хорошо демонстрируют особенности распределения ядер отдельных клонов клеток при нормальной структуре и гиперплазии долек и протоков, маммарной интраэпителиальной неоплазии легкой (МИН-1) и тяжелой (МИН-2) степени, а также инфильтрирующих карциномах. Выявлены существенные различия в количественном составе клеток с разной ploидностью ядер. Дольковый эпителий и его гиперплазия характеризуются постепенным увеличением числа парадиплоидных ядер, а в протоковом эпителии установлены обратные соотношения: в характеристике клонов клеток преобладают ядра с plo-

идностью 1,5с – 2с. При интраэпителиальной неоплазии в дольковом эпителии модальный класс ядер тетраплоидный, а в протоковом преобладают параплоидные ядра. Клеточный состав дольковых карцином характеризуется наличием ядер с ploидностью 4,5с – 7с, протоковый рак имеет более выраженную полиплоидию (5с – 8с и более).

Из полученных данных следует, что значения средней ploидности типичных клонов клеток всегда характеризуют доброкачественные стадии развития опухолевого процесса. Преобладание же в гистограмме более высоких показателей ploидности ядер свидетельствует или о тяжелой неинвазивной интраэпителиальной неоплазии, включающей и рак "in situ" (до 4,4с), или об инвазивной карциноме (при доминирующей ploидности ядер более 4,5с для дольковой и бо-

лее 5с для протоковой карцином).

В отличие от предложенных типов гистограмм ploидности ядер опухолей молочной железы [10] мы выделяем 4 типа гистограмм, позволяющих уточнить фазу развития опухолей молочной железы. Рабочая классификация может включать следующие диагностические группы с наиболее вероятными средними значениями ploидности ядер клеток типичного клона.

Доброкачественные стадии опухолевого процесса:

Нормальная ткань (1,5с–2,4с) и ее гиперплазия (2,5с–2,9с).

Легкая и умеренно выраженная дисплазия – внутриэпителиальная неоплазия I стадии (3с – 3,9с).

Злокачественные стадии опухолевого процесса:

Тяжелая дисплазия и рак "in situ" – неинвазивная внутриэпителиальная неоплазия II стадии долькового (4с – 4,4с) и протокового (3,5с – 4,9с) эпителия.

Инфильтрирующие карциномы (без метастазов и с метастазами) при средних значениях ploидности свыше 4,5с для долькового и свыше 5с для протокового эпителия.

С учетом клинического течения процесса, макро- и микрокартины опухоли и опухолеподобных изменений полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных дифференциально-диагностических признаков при патогистологическом исследовании биоптатов и операционного материала молочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. – М.: Медицина, 1973.
2. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. – М.: Медицина, 1980.
3. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патолого-анатомической диагностики в аспектах морфометрии. – М.: Медицина, 1984.
4. Автандилов Г.Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистопатологии. – М.: РМАПО, 1996.
5. Волченко Н.Н. Внутрипротоковый рак молочной железы // Арх. патол. – 2000. – №.2. – С. 22–26.
6. Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. – Л.: Медицина, 1982.
7. Закономерность накопления ДНК в ядрах клеток ростковой популяции при дисплазиях и злокачественном росте тканей человека (Диплом № 68) / Автандилов Г.Г., Казанцева И.А., Червоная Л.В. // Научные открытия: Сборник кратких описаний за 1998 год. – М. – Н.Новгород: Изд. Нижегородского университета, 1999. – С. 23–24.
8. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простато-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. – М.: Медпресс, 1999.

9. *Ташке К.* Введение в количественную цито-гистологическую морфологию: Пер. с румын. – Бухарест, 1980.
10. *Упоров А.В., Семиглазов В.Ф., Пожарисский К.М.* Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием разных маркеров пролиферации // Арх. патол. – 2000. – № 2. – С. 26–30.
11. *Auer G., Caspersson N., Wallgren A.* DNA content and survival in mammary carcinoma // Anal. Quant. Cytol. – 1980. – Vol. 3. – P. 161–165.
12. *Bacchi C.E., Gown A.M.* Detection of cell proliferation in tissue sections // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1993. – Vol. 26. – P. 677–687.
13. *Bacus J.W., Bacus J.V.* A method of correcting DNA ploidy measurements in tissue sections // Modern. Pathol. – 1994. – Vol. 7. – P. 652–664.
14. *Berryman I., Sterrett G.F., Papadimitrou J. M.* Feulgen DNA cytophotometry in histologic sections of mammary neoplasms // Anal. Quant. Cytol. – 1984. – Vol. 6. – P. 19–23.
15. *Bostwick D.G., Brawer M.K.* Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate // Cancer. – 1987. – Vol. 59. – P. 788–794.
16. *Dalton L.W., Page D.L., Dupont W.D.* Histologic grading of breast carcinoma // Cancer. – 1994. – Vol. 73. – P. 2765–2770.
17. *Dieckmann K.P., Loy V.* Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasia // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 14. – P. 3126–3132.
18. *European Commission Working group on Breast Screening pathology Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas // Virchows Archiv. – 1999. – Bd 434. – S. 3–10.*
19. *Haroske G., Bocking A., Kayser K., et al.* Remote quantitation in DNA image cytometry // Acta Stereol. – 1998. – Vol. 17/3. – P. 357–375.
20. *Kearsley I.H., Furlong K.L., Cooke R.A., Waters M.J.* An immunohistochemical assessment of cellular proliferations markers in head and neck squamous cell cancers // Brit. J. Cancer. – 1990. – Vol. 61. – P. 821–827.
21. *Kurokat Ch., Rudolph O., Frahm S.* et al. Proliferation marker Ki – S11 – a prognostic indicator for squamous cell carcinoma of the hypopharynx // Virchows Archiv. – 1994. – Vol. 435. – P. 590–595.
22. *Niezabitovski A., Skolyszewsky J., Rys J.* Prognostic assessment of histologic parameters in breast carcinomas: a prospective study // Gen. Diagn. Pathol. – 1997/98. – Vol. 143. – P. 279–285.
23. *Richart R.M.* A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia // Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 75. – P. 131–133.
24. *Steinbeck R.G.* Proliferation and DNA aneuploidy in mild dysplasia imply early steps of cervical carcinogenesis // Acta oncologica. – 1997. – Vol. 36. – P. 3–12.
25. *Steinbeck R.G.* Mitotic failure and genome stability in benign, premalignant and malignant human tissues. – Stockholm: Karolinska Inst. Hospit., 1998.
26. *Tavassoli F.A.* Mammary intraepithelial neoplasia: a translational classification system for the intraductal epithelial proliferation // Breast J. – 1997. – Vol. 3. – P. 48–58.

#

УДК 616.37-002-07

Современные проблемы острого и хронического панкреатита*

А.И. Хазанов

(Кафедра гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны РФ)

В ходе анализа медицинских изданий по проблемам, касающимся патологии поджелудочной железы, мы обратили внимание на книгу M.W. Büchler, W. Uhl, P. Malferheiner "Pankreaserkrankungen", которая не переведена на русский язык, но вполне заслуживает этого по ряду причин.

В последние десятилетия отмечается значительное увеличение частоты развития заболеваний поджелудочной железы, появляются новые проблемы, для решения которых необходимо совместное участие врачей различных специальностей. В то же время нельзя не отметить большие успехи в диагностике панкреатита и лечении больных с этим заболеванием, что оказало положительное влияние на летальность: при остром панкреатите она снизилась с 20 до 10%. Наконец, следует отметить высокий авторитет авторов книги – известных в мире панкреатологов. Все это побудило нас проанализировать представленный в этой книге материал и высказать некоторые соображения, исходя из собственного понимания рассматриваемых проблем и многолетнего опыта работы в специализированном панкреатологическом отделении.

Обращает на себя внимание своеобразие названий клиник, которые представляют авторы. Бернская хирургическая клиника обозначена "висцеральная и трансплантационная", а Магдебургская терапевтическая – "клиника гастроэнтерологии, гепатологии, инфектологии". Исходя из названий, можно с достаточной точностью судить об основных профилях работы этих медицинских учреждений.

* Автор анализирует данные, представленные в монографии M.W. Büchler, W. Uhl, P. Malferheiner "Pankreaserkrankungen"¹.

¹M.W. Büchler – директор Клиники висцеральной и трансплантационной хирургии, Берн, Швейцария; W. Uhl – главный врач Клиники висцеральной и трансплантационной хирургии, Берн, Швейцария; P. Malferheiner – директор Клиники гастроэнтерологии, гепатологии, инфектологии, Магдебург, Германия.

Остановимся на двух первых разделах монографии, в которых рассматриваются острые (ОП) и хронические (ХП) панкреатиты, опуская третий раздел – опухоли поджелудочной железы.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Авторы приводят сведения, которые не оставляют сомнений в том, что происходит значительное увеличение частоты развития ОП. Данные по Бонну (Германия) показывают, что заболеваемость собственно ОП в 1994 г. составила 22 случая на 100 000 населения. К ним добавлены случаи выраженных обострений ХП, при которых клинико-лабораторные данные схожи с таковыми при ОП. Таким образом, число лиц с данной патологией увеличивается до 40 на 100 000 населения. Объединение этих двух групп больных подчеркивает тесную связь между ОП и ХП.

Согласно нашим наблюдениям, по крайней мере у 2/3 больных ОП на протяжении 6 мес и более до его развития регистрировались менее интенсивные, но близкие по характеру и локализации боли в животе. Ретроспективный анализ медицинской документации показывает, что эти боли нередко сопровождалась отклонением от нормы показателей активности ферментных тестов и данных ультразвукового исследования (УЗИ), но врачи не обратили на это должного внимания.

По мнению авторов, в 80–90% случаев развития ОП предшествует злоупотребление алкоголем и/или наличие желчнокаменной болезни (примерно с одинаковой частотой). Причиной развития ХП, по их мнению, в 75–90% случаев является хроническая интоксикация алкоголем (рис. 1). Согласно этим данным, авторы практически исключают так называемые билиарные формы ХП, что, на наш взгляд, представляется по крайней мере diskutabelным. Во всяком случае мы достаточно часто наблюдаем такие формы ХП, особенно у женщин, преимущественно у больных с так называемым постхолецистэктомическим синдромом.

Одна из наиболее важных и сложных проблем в

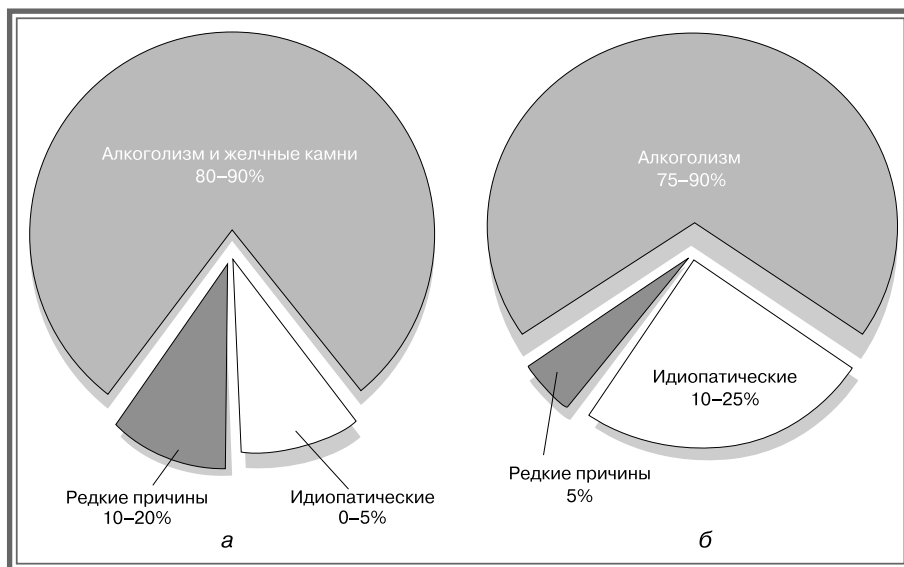


Рис. 1. Этиология острых и хронических панкреатитов. *а* – острый панкреатит; *б* – хронический панкреатит.

панкреатологии – ранняя диагностика ОП. Широкое внедрение в клиническую практику компьютерной томографии (КТ), УЗИ и высокоинформативных лабораторных тестов не только способствовало улучшению диагностики заболевания на ранних стадиях, но и позволило в большинстве случаев объективизировать диагноз.

Авторы начинают обсуждать вопросы диагностики с рассмотрения ферментных тестов. В первые 48 ч после начала болевого приступа уровень панкреатической эластазы в сыворотке крови повышен у 100% больных ОП, липазы – у 95%, трипсина – у 90%, амилазы – у 80%. Спустя еще 2–4 сут эти показатели составляют 85, 70, 55 и 20% соответственно.

Авторы считают, что повышение активности амилазы в 3 раза и более дает основание для установления диагноза "острый панкреатит". По мнению большинства исследователей, не менее чем двукратное повышение активности амилазы по сравнению с верхней границей нормы является значимым основанием для рассмотрения вопроса о постановке диагноза "острый панкреатит". К этому добавляются необходимость исследовать активность амилазы в крови и моче в день госпитализации по меньшей мере дважды. При таком подходе значительное повышение активности амилазы в первые 2 сут болезни зарегистрировано у 88–92% больных, в то время как на 4–6-е сутки – лишь у 26–32%. Авторы подчеркивают большое диагностическое значение раздельного определения активности панкреатической и слюнной изоамилазы.

Далее отмечается, что с появлением возможности определять активность трипсина и липазы иммунореактивным методом значение амилазного теста в диагностике ОП уменьшается. Панкреатиче-

скую эластазу 1 пока используют лишь в наиболее сложных диагностических случаях, например при развитии ОП на фоне почечной недостаточности.

Важное место в книге отведено рассмотрению таких современных инструментальных методов диагностики, как УЗИ и КТ. Возможности УЗИ в распознавании ОП тем выше, чем квалифицированнее специалист, проводящий исследование. В целом достаточно четко распознать ОП с помощью УЗИ удалось у 70% больных, а выявить некротизирующие формы – всего у 35–40%.

Возможности УЗИ существенно увеличиваются при решении отдельных специаль-

ных вопросов. Прежде всего это касается выявления мелких (диаметром 3–5 мм) камней в желчном пузыре. Камни в крупных желчных протоках распознать значительно труднее. В этих случаях большую помощь оказывает эндоскопическая сонография. УЗИ широко используют при выявлении таких осложнений панкреатита, как киста и асцит. Метод играет важную роль в контроле за течением ОП, особенно учитывая возможность проведения исследования в больничной палате.

Компьютерную томографию в последние годы выполняют на спиральных томографах с применением контрастных веществ. Именно такие аппараты и методики использовали авторы в своей практике. В отличие от УЗИ субъективная роль исследователя при выполнении КТ несколько уменьшается, поскольку метод позволяет получить снимки

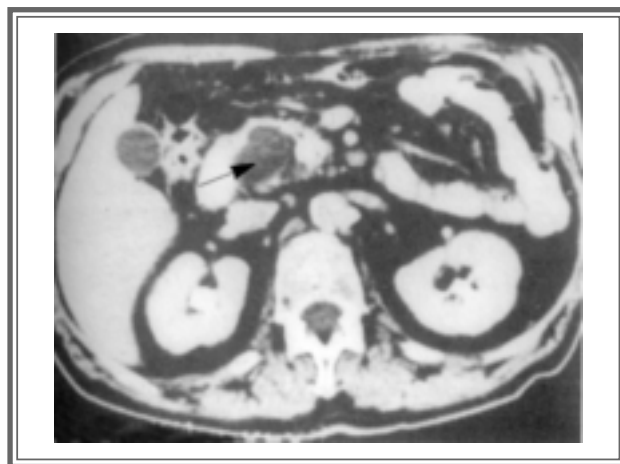


Рис. 2. Компьютерная томограмма. Хронический панкреатит, киста (указана стрелкой) поджелудочной железы.

с достаточно четким изображением поджелудочной железы и структурных изменений в ней (рис. 2). Чувствительность метода по выявлению ОП близка к 80%. Эта цифра может показаться низкой, но в действительности нераспознанными остаются в основном легкие интерстициальные формы ОП, при которых отсутствуют грубые морфологические изменения железы.

Вернемся к вопросу о разделении панкреатита на интерстициальный (отечный) и некротизирующий. Значение этого разделения подчеркивают показатели летальности: при первом они составляют 1–2%, при втором – 10–15%. Привлекают внимание и отдельные важные детали. Только при некротизирующих панкреатитах необходимо, по мнению авторов, применение антибиотиков. Общеклиническая симптоматика лишь отчасти помогает различить две эти формы (рис. 3).

В качестве лабораторных маркеров некротизирующих форм авторы предлагают достаточно своеобразный набор тестов. По их данным, положительные результаты получены в 92% случаев при исследовании интерлейкина 6, в 86% – С-реактивного белка, в 84% – эластазы полиморфно-ядерных лейкоцитов, в 76% – α_2 -макроглобулина, в 70% – α_1 -антитрипсина.

Таким образом, авторы выделяют диагностическую ценность интерлейкина 6, С-реактивного белка и эластазы полиморфно-ядерных лейкоцитов в выявлении некрозов железы. В нашей стране из приведенных выше тестов в широкую врачебную практику пока внедрен лишь тест с определением С-реактивного белка в крови. С целью обнаружения некрозов его исследуют у всех больных ОП до прекращения болей. Для диагностики некротизирующих форм ОП широко используют "видеообра-

зующие" методы. Информативность УЗИ в этом отношении невысока. Самым надежным методом выявления некрозов в поджелудочной железе является КТ. Однако применение КТ ограничено по крайней мере, двумя обстоятельствами: тем, что невозможно выполнить исследование в палате, и его высокой стоимостью.

В клинической практике более широко применяют эндоскопическую сонографию – метод, позволяющий с высокой достоверностью определить локализацию и степень поражения поджелудочной железы.

Лечение острого панкреатита. Авторы указывают, что в начале 80-х годов летальность при ОП достигала 20%, в середине 90-х годов она снизилась до 10%. Между тем они же утверждают, что специфически действующих средств для лечения ОП пока не найдено. В отношении самых распространенных средств, применяемых при острых панкреатитах, отмечается "клинический эффект не доказан". Подобное отмечается, в частности, по поводу ингибиторов протеаз, как давно известных препаратов (апротинин-тразилол), так и средств второго поколения (габексат-месилат-фой). Так же оценивают эффективность лекарственных средств, "тормозящих" секреторные процессы в поджелудочной железе, – глюкагона, кальцитонина, соматостатина.

Естественно, возникает вопрос, за счет чего же достигнуто существенное снижение летальности при панкреатите, если "специфических" средств лечения его нет? Авторы книги отвечают на него таким образом: прежде всего существенно повысилась эффективность лечения осложнений ОП. Частично это связано с усовершенствованием методов интенсивной терапии. Авторы кратко касаются этого вопроса.

В частности, при легочной недостаточности (PO_2 менее 60 мм рт. ст.) назначают ингаляции кислорода. При их неэффективности осуществляют механическую вентиляцию легких.

При почечной недостаточности, когда уровень креатинина в крови превышает 120 ммоль/л, а объем мочи меньше 30 мл/ч, применяют "почечные" дозы допамина в сочетании с диуретическими средствами. При уровне креатинина выше 400 ммоль/л показаны гемодиализация и гемодиализ.

При шоке как осложнении ОП, когда в течение 15 мин и более среднее артериальное давление составляет менее 70 мм рт. ст., а систолическое – менее 80 мм рт. ст., показано назначение высоких доз допамина, норадrenalина.

При метаболических нарушениях, сопровождающихся гипергликемией (более 11,1 ммоль/л), следует назначать инъекции инсулина, а при развитии синдрома диссемини-

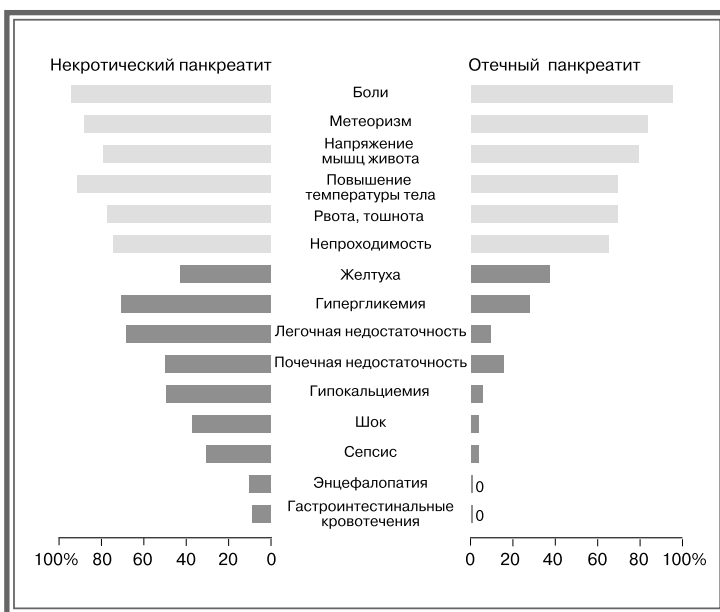


Рис. 3. Симптоматика двух основных форм острых панкреатитов.

рованного внутрисосудистого свертывания показано переливание свежей плазмы.

Значительно улучшились результаты лечения и профилактики инфекционных осложнений, прежде всего предупреждения инфицирования при некрозе железы. Используют антибиотики, избирательно накапливающиеся в наибольшем количестве в поджелудочной железе: имипенем, офлоксацин, ципрофлоксацин, цефотаксим, цефтизоксим.

Снижению частоты летальных исходов способствовало широкое использование эндоскопических методов лечения, в частности папиллосфинктеротомии, при острых билиарных панкреатитах, а также применение в необходимых случаях дуоденосохраниющей резекции головки поджелудочной железы. Таким образом, существенное снижение летальности при ОП в последние годы находит достаточно четкое объяснение. Прежде всего повысилась эффективность лечения гнойно-воспалительных осложнений за счет более широкого применения дренирующих манипуляций и использования современных антибиотиков. Более точной стала диагностика органной внепанкреатической недостаточности, разработаны более эффективные методы борьбы с ней. Наконец, самое благотворное влияние на результаты лечения оказало широкое применение эндоскопических методов лечения, которые менее травматичны, чем полостная операция.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Сравнительный анализ данных, касающихся оценки тяжести болезни, позволяет отнести рассматриваемый авторами контингент к тяжелому. Вероятно, "утяжеление" контингента объясняется тем, что в число наблюдаемых авторами больных вошли приехавшие издалека пациенты именно с тяжелыми формами ХП. Для такого предположения имеются основания.

Авторы указывают, что патологический процесс в поджелудочной железе у больных ХП прогрессирует до терминальной стадии, имея в виду развитие как фиброза и кальцификации железы, так и внешнесекреторной недостаточности и сахарного диабета. Лишь в единичных случаях изменения в железе "застывают" и не прогрессируют.

Между тем, по нашим многолетним наблюдениям, по крайней мере у половины тех, кто придерживался режима абстиненции и кому проведена санация билиарной системы, наблюдаются снижение активности патологического процесса в поджелудочной железе и существенное улучшение общего состояния.

В монографии отмечается, что у $1/3$ больных ХП развивается "воспалительный тумор" в головке железы, протекающий с упорными болями и резким уменьшением внешнесекреторной функции. По нашим данным, подобные явления наблюдались

лишь у 6–7% госпитализированных больных ХП, причем у $1/3$ из них не было упорных болей и выраженных нарушений внешнесекреторной функции.

В странах Западной Европы развитие ХП у 75–90% больных обусловлено длительной алкогольной интоксикацией. Для развития панкреатита своеобразная граница потребления алкоголя у женщин 40 мл 96% этанола в день, у мужчин 80 мл. Толерантность к алкоголю очень вариабельна, и часть больных упорно настаивают на том, что они употребляли небольшое количество алкоголя. Большинство же соглашается с приведенными выше цифрами. Время, в течение которого у таких больных формируется ХП, составляет 5–15 лет. Нередко уже в 20–30 лет у пациента выявляется развернутая картина ХП. В качестве дополнительных вредных факторов упоминаются избыток жира и дефицит цинка, меди и селена в пищевом рационе.

Касаясь редких причин ХП, авторы обращают внимание на больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе: у них заболевание прогрессирует особенно быстро с развитием фиброза и кальцификацией железы.

В книге приводится несколько гипотез, объясняющих патогенез алкогольного ХП. Постоянный прием алкоголя ведет к уменьшению секреции воды и бикарбонатов и одновременно к увеличению концентрации белка и кальция в секрете железы. В мельчайших протоках начинают образовываться белковые пробки. Обызвествлению этих пробок обычно препятствует белок панкреатических камней, именуемый также литостатином (молекулярная масса 13500 D). Этому гликопротеину отводится главная роль в предупреждении осаждения карбоната кальция и в конечном счете в предотвращении кальцификации железы. При генетически обусловленном уменьшении синтеза литостатина значительно повышается чувствительность поджелудочной железы к алкоголю.

Согласно другой гипотезе, процесс развития алкогольного ХП имеет сходство с патогенезом алкогольных гепатопатий. Процесс начинается с жировой инфильтрации клеток ацинусов с последующим постепенным их фиброзированием. При этом одновременно нарушается детоксицирующая функция печени, что приводит к увеличению содержания активных радикалов в сыворотке крови и возникновению токсичной желчи, в результате чего происходит повреждение железы.

И все-таки развитие алкогольного ХП, по мнению авторов, относится к многофакторным процессам.

Механизм развития болей при ХП всегда привлекал внимание врачей. Наряду с традиционным взглядом на роль повышения давления в протоках поджелудочной железы приводятся и новые данные. Воспалительный процесс в железе сопровождается увеличением числа нервных волокон в ней,



Рис. 4. Рентгенограмма, полученная при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии: картина умеренного неравномерного расширения протока поджелудочной железы.

их утолщением, а при исследовании ультраструктуры выявляются изменения периневрия, т.е. можно говорить о локальном панкреатитассоциированном неврите. При этом в сыворотке крови отмечается увеличение содержания ряда транзиттеров, таких, как субстанция P=SH и CGRP (кальцитонин-новый пептид).

Каждый раздел книги начинается с историй болезни. Они хорошо написаны и великолепно иллюстрированы. Остановимся на первой истории болезни этого раздела. В ней идет речь о 35-летнем мужчине, страдающем хроническим алкоголизмом. Отец больного умер от декомпенсированного цирроза печени. Пациент употребляет токсические дозы алкоголя с 16 лет; 10 лет назад перенес острый панкреатит. После этого в течение 4 лет алкоголь не употреблял, но в последние 5 лет стал ежедневно выпивать 4–5 бутылок пива и 100–150 г водки. Два года назад возобновились боли в животе, что и послужило причиной госпитализации.

Лабораторные показатели оказались в основном в пределах нормы, за исключением двукратного повышения активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). При ультразвуковом исследовании обнаружены признаки стеатоза печени, неравномерность экоструктуры поджелудочной железы, при КТ – умеренное расширение главного протока поджелудочной железы, небольшая (2×2 см) киста головки железы, а при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРХПГ) – умеренно выраженные изменения главного панкреатического протока и его ветвей 1-го и 2-го порядков (рис. 4). Диагноз: хронический панкреатит с умеренно выраженными нарушениями функции и изменениями морфологической структуры поджелудочной железы.

Традиционная терапия и алкогольная абстиненция привели к быстрому купированию болей. Стабильность полученных результатов в дальнейшем

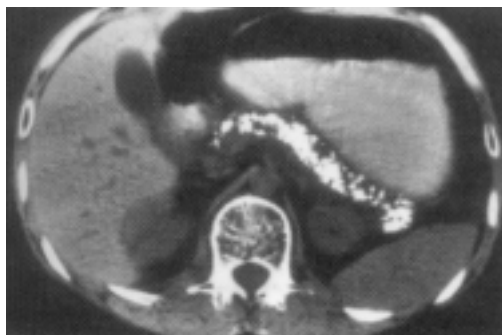


Рис. 5. Компьютерная томограмма. Хронический кальцифицирующий панкреатит.

зависит от соблюдения режима алкогольной абстиненции.

Таким образом, авторами представлен типичный случай ХП, когда длительное заболевание протекает с умеренно выраженными изменениями морфологической структуры железы, выявленными главным образом при КТ и ЭРХПГ.

На других клинических примерах детально рассмотрено течение тяжелых форм хронического панкреатита (рис. 5 и 6).

При анализе системы обследования больных обращает на себя внимание частое использование нагрузочного теста с глюкозой с целью выявления эндокринных нарушений. В целом в диагностике ХП,

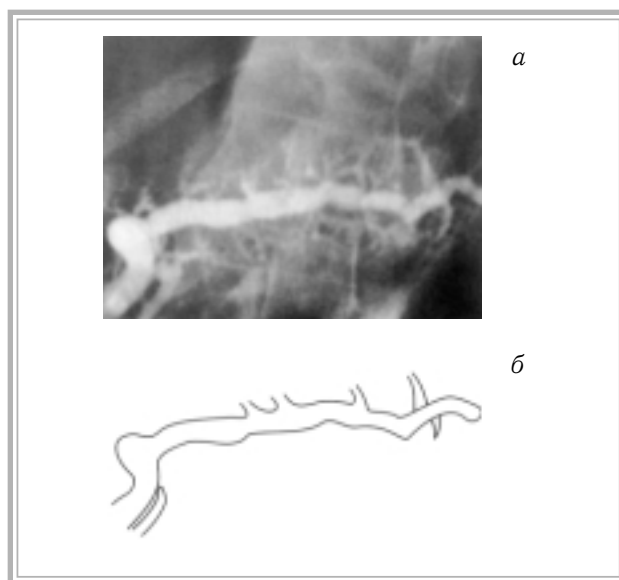


Рис. 6. Расширение главного протока поджелудочной железы.

а – рентгенограмма, полученная при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии; б – схема.

преимущественно тяжелых форм, явное предпочтение отдают эндоскопической эхографии, КТ и ЭРХПГ.

Лечение хронического панкреатита. В период обострения лечебные мероприятия ведут в основном по трем направлениям: устранение болей, нарушений внешней секреции и дефектов внутренней секреции.

Консервативное лечение ХП представлено достаточно традиционно. По мнению авторов, необходимость применения опиатов при упорных болях, как правило, указывает на целесообразность хирургической помощи.

В последние годы при лечении ХП достаточно широко используют эндоскопические лечебные вмешательства или интервенционистскую эндоскопическую терапию. К таким вмешательствам относятся папиллосфинктеротомия или папиллотомия, установка стента в общий желчный проток или проток поджелудочной железы, внутренние и наружные дренажи кист, например кистогастросто-

мия с установлением стента. Пока данные вмешательства могут быть выполнены только в специализированных центрах, при этом частота развития осложнений и летальность после этих манипуляций очень высоки. Тем не менее в ряде случаев именно эндоскопические лечебные вмешательства позволяют избежать выполнения традиционных хирургических операций. Однако и подходы к самим традиционным вмешательствам не выглядят застывшими. При ХП практически перестали производить операцию Уиппла, которую, в частности, нередко заменяют резекцией головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки. Эту операцию авторы предложили в 1972 г. и с успехом применяют до настоящего времени.

В заключение можно отметить, что создана великолепная по содержанию и прекрасно иллюстрированная книга, полезная как для врачей общей практики, так и для специалистов, профессиональные интересы которых в значительной мере связаны с панкреатологией.

#

Трансплантация сердца: достижения и перспективы

Академик РАН и РАМН В.И. Шумаков – директор Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов Министерства здравоохранения РФ

Трансплантация сердца признана наиболее эффективным методом лечения больных с сердечной недостаточностью в терминальной стадии. Это направление успешно развивается во всем мире. Всего выполнено более 50 000 трансплантаций сердца. Выживаемость больных в течение 5 лет достигла 70% благодаря совершенствованию хирургической техники, методики проведения искусственного кровообращения, анестезиологического и реаниматологического пособия, внедрению более эффективных иммунодепрессантов и т.д.

В различных странах 70 000 человек ежегодно становятся потенциальными кандидатами на пересадку сердца, но из-за дефицита доноров выполняют всего около 4000 трансплантаций в год.

В нашей стране более 3000 больных с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в трансплантации сердца, а оперируют ежегодно только 10 пациентов (в США соответственно 4500 и 2000). Дефицит донорских сердец приводит к ежегодному увеличению "листа ожидания" и числа больных, которые умирают от прогрессирующей сердечной недостаточности и ее осложнений. Число таких больных колеблется от 23 до 40%. В связи с этим в настоящее время ведется интенсивный поиск средств борьбы с сердечной недостаточностью и предупреждения внезапной смерти больных в предтрансплантационном периоде, в частности разработка метода двухэтапной трансплантации сердца.

На практике реализуются два главных направления в двухэтапной трансплантации сердца:

первое – активная консервативная терапия с помощью негликозидных инотропных препаратов (допамин, добутрекс, эноксимон), т.е. "медикаментозный мост";

второе – использование механи-

ческих устройств, частично или полностью замещающих функцию сердца до момента появления подходящего донорского органа – так называемый "механический мост".

Несмотря на простоту и доступность, "медикаментозный мост" не может конкурировать с "механическим мостом", прежде всего из-за ограниченной длительности эффективного применения, отрицательного влияния лекарственных препаратов на жизненно важные органы и утяжеления полиорганной недостаточности.

"Механический мост" осуществляют с использованием:

1) паракорпоральной системы обхода желудочков сердца насосом типа Пирса–Донаши или роторным насосом "Биопамп";

2) имплантируемых систем обхода левого желудочка "Новакор" (фирма "Бакстер", США) и "Хартмейт" (фирма "Термомедикус", США).

Применение имплантируемых систем облегчает реабилитацию больных и имеет ряд преимуществ: комфортабельность и свобода передвижения пациента, снижение риска инфицирования и уменьшение затрат на дальнейшее лечение.

При развитии бивентрикулярной сердечной недостаточности или повышенном легочно-сосудистом сопротивлении показано применение искусственного сердца с внешним приводом.

В настоящее время прослеживается определенная тенденция в решении проблемы двухэтапной трансплантации сердца – более частое использование имплантируемых систем обхода по сравнению с паракорпоральными.

Вместе с тем двухэтапная трансплантация сердца все еще остается менее эффективной, чем первичные трансплантации сердца. Это обусловлено крайне тяжелым исходным состоянием больных, трудностями

поддержания гомеостаза у больных, находящихся в критическом состоянии, отсутствием сведений о преимуществах и недостатках применения для этих целей насосных устройств различных конструкций, отсутствием данных о влиянии работы этих устройств на различные показатели гомеостаза при длительной перфузии. Кроме того, отсутствует четкость в установлении показаний к применению механической поддержки сердца у больных, включенных в "лист ожидания", которым проводится инотропная поддержка ("медикаментозный мост"), особенно у больных, критическое состояние которых возникло после операции на открытом сердце и развития острого инфаркта миокарда.

В России двухэтапную трансплантацию сердца производят только в Научно-исследовательском институте трансплантологии и искусственных органов (НИИТиО) МЗ РФ. В Научном центре сердечно-сосудистой хирургии РАМН имплантируемая система "Новакор" применена у больного с дилатационной кардиомиопатией в качестве "механического моста" к восстановлению функции сердца.

В НИИТиО с октября 1986 по октябрь 2000 г. выполнены 94 ортотопические трансплантации сердца, из них 85 одноэтапных пересадок (в том числе одна ретрансплантация через 4,5 года после первичной трансплантации сердца) и 9 двухэтапных. В качестве первого этапа у больных применена механическая поддержка с помощью различных насосных устройств: внутриаортальная контрпульсация насосом-баллончиком (1), искусственное сердце (1), обход левого желудочка центробежным насосом "Биопамп" (7). Длительность механической поддержки составила от 3,5 до 55 сут.

Месячная летальность после трансплантации сердца составила 31,6%. Из клиники выписано 68,4% больных, из которых более 1 года прожили 79,6%, более 5 лет – 63,6%, более 10 лет живы 5 больных. Максимальный срок наблюдения более 12,5 лет.

Основными причинами летального исхода являются нарушения насосной функции трансплантата и инфекционные осложнения. Использование с 1996 г. вазопростана и оки-

си азота позволило исключить смерть от правожелудочковой недостаточности.

Важнейшими проблемами посттрансплантационного периода остаются подбор адекватной иммуносупрессивной терапии и купирование острого отторжения донорского сердца. Наиболее надежным методом диагностики острого отторжения является эндомикардиальная биопсия миокарда. На основании результатов проведенных исследований установлено, что при использовании трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии только в 5% случаев наблюдается умеренно выраженное и тяжелое острое отторжение.

Крайне сложной проблемой посттрансплантационного периода является лечение острого гуморального отторжения, при котором иммунофлюоресцентные исследования биоптатов позволяют выявить отложения иммуноглобулинов и иммунных комплексов в эндотелии артериол и венул трансплантата. В этом случае для купирования криза отторжения наряду с проведением стандартной иммуносупрессивной терапии необходимо применение плазмафереза.

К основным осложнениям, возникающим в отдаленный период (до 10 лет), следует отнести болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, которая лимитирует выживаемость больных после трансплантации сердца и является причиной смерти 61,8% пациентов. Факторами риска развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца являются: предтрансплантационная ишемическая болезнь сердца, ран-

нее, до 3 мес, умеренно выраженное и тяжелое острое отторжение, повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, фибриногена, артериальная гипертензия и цитомегаловирусная инфекция. Все это обуславливает необходимость проведения соответствующих профилактических мероприятий в посттрансплантационном периоде.

К настоящему времени обследовано более 600 больных с застойной сердечной недостаточностью: с дилатационной кардиомиопатией (70,2%) и ишемической болезнью сердца (29,8%). В "лист ожидания" включены 21% больных.

Результаты клинических трансплантаций сердца, произведенных в НИИТиО, в целом соответствуют международному уровню.

Накопленный в институте опыт разработки и изготовления устройств для вспомогательного кровообращения и искусственного сердца показал, что отечественные изделия экономически выгоднее, чем зарубежные аналоги.

В НИИТиО имеются все предпосылки для развития приоритетных направлений в области трансплантации сердца. Однако необходимо решить следующие проблемы:

- гарантированное финансирование программы трансплантации сердца;
- законодательное решение вопросов донорства в России;
- своевременное выявление больных, нуждающихся в пересадке сердца.

Существуют три пути ликвидации дефицита донорских органов:

- создание полностью вживляемого искусственного сердца со сроком работы не менее 10 лет;
- разработка методов ксенотрансплантации сердца;
- решение проблемы клонирования сердца из тканей реципиента.

Важнейшей задачей исследователей является также разработка методов предупреждения преждевременного заболевания сосудов трансплантата.

Структура и состав Межведомственного научного совета (МНС) по трансплантации и искусственным органам и две проблемные комиссии – "Пересадка органов" и "Искусственные органы" утверждены Постановлением РАМН № 28/410 от 15.05.97 г. Основная часть научно-исследовательских работ выполняется в НИИТиО и финансируется Минздравом РФ. Результаты исследований и другие материалы по проблеме трансплантологии и искусственных органов ежегодно представляются в Научное координационно-информационное управление РАМН.

За последние 3 года завершены определенные этапы запланированных научно-исследовательских работ, в которых участвовали 166 научных сотрудников, из них 45 докторов и 110 кандидатов медицинских наук. Защищено 13 докторских и 32 кандидатские диссертации. Опубликовано 402 статьи, в том числе 56 за рубежом. Выпущено 3 монографии. Сделано 2 открытия. Получено 13 патентов на изобретения. Утверждены 4 методические рекомендации и 3 пособия для врачей.

Новые патогенетически обоснованные технологии в лечении тяжелых висцеральных гнойных процессов

Член-корреспондент РАМН, профессор **Е.Г. Григорьев** – директор Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВШЦ СО РАМН

Данные литературы свидетельствуют о том, что тяжелые висцеральные гнойно-септические процессы не только не утратили своей актуальности, но, наоборот, вызвали определенную тревогу из-за отсут-

ствия существенного прогресса в главном – исходах их лечения.

Результаты проведенных нами исследований позволяют сделать вывод, что за последние десятилетия существенно изменились факторы,

обуславливающие возникновение и развитие этой патологии.

1. Прежде всего это полимикробный характер инфекта с участием анаэробов; высокая антибиотикорезистентность возбудителей, госпитальная суперинфекция; изменение микробной эндоэкологии пищеварительного тракта, обусловленное эскалацией толстокишечной патогенной микрофлоры в условиях нарушения нормальной физиологической деятельности кишечника (при перитонитах).

2. Возрастающее этиологическое

значение имеют неблагоприятные факторы внешней среды, массовый характер нарушения сбалансированного питания, вторичный иммунодефицит, возрастающий травматизм, техногенные катастрофы и военные конфликты.

3. Закономерность течения тяжелых висцеральных гнойно-септических процессов проявляется в последовательности: локальный гнойно-некротический процесс (различной этиологии), затем распространение его на регионарный уровень (брюшная и плевральная полости) и далее на системный уровень (сепсис, полиорганная недостаточность).

4. Решающее значение в патогенезе и клинической манифестации тяжелых висцеральных гнойных процессов имеют не только прямые микробиально детерминированные токсические полиорганальные эффекты, но и опосредованные, являющиеся результатом ферментативной инвазии микроорганизмов в сложные процессы метаболизма. Об этом свидетельствуют многочисленные данные литературы о тяжелых нарушениях функций всех жизненно важных органов и систем (так называемый эффект "домино" Терека).

В Институте хирургии СО РАМН (недавно объединенном с Институтом травматологии и ортопедии в Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН) в последние годы исследования проводили, исходя из изложенных выше представлений.

Собственный опыт свидетельствует о высокой эффективности хирургического пособия в профилактике генерализации инфекции, прежде всего за счет воздействия на инфекционный процесс локального уровня новых хирургических технологий. Так, например, в технику операций, выполняемых при тяжелой травме живота, осложненной декомпенсированным шоком, внедрены способы, минимизирующие операционную травму и продолжительность операции. Также разработаны оригинальные дренажные конструкции, позволяющие эффективно элиминировать из серозных полостей продукты воспаления, осуществлять локальную антибактериальную терапию.

Особенностью тяжелой висцеральной гнойно-септической патологии в Сибирском регионе является

то, что большинство пациентов по известным причинам поступают в клинику с выраженными признаками регионарного распространения инфекта. В результате с патогенетической точки зрения возникает необходимость двуединого воздействия: на источник перитонита и воспалительный процесс в брюшной полости.

Установлено, что решающее значение в реинфицировании брюшной полости имеют фибринозно-гнойные напластования на брюшине с колонизирующими в них микроорганизмами (по типу микроабсцессов). На этой основе был впервые разработан эффективный метод санации брюшной полости иммобилизованными протеиназами, названный нами "пролонгированный абдоминальный протеолиз".

Параллельно было показано, что при парезе кишечника (синдром кишечной недостаточности) в условиях перитонита происходит эскалация толстокишечной микрофлоры, способной проникать через стенку тонкой кишки и изменять микробный пейзаж в брюшной полости наряду с экзогенными микроорганизмами, представленными госпитальными штаммами.

На большом клиническом материале: 411 больных с гемоперитонеумом, 107 больных с интестинальным содержимым в брюшной полости, 262 больных с сочетанием этих патологических состояний, установлено, что летальность составила соответственно 1,2; 0 и 10,7%. При этом отмечено, что одним из основных механизмов токсемии является микробиально детерминированный синтез метгемоглобина и гемоглобина NO, дающих, как известно, исключительно высокий полиорганальный токсический эффект, например развитие резистентной к вазопрессорам гипотензии с каскадной полиорганной недостаточностью.

Изучение механизмов развития гнойно-септических процессов на регионарном уровне показало также, что в развитии послеоперационных осложнений в брюшной полости важное значение имеют закономерности анатомической трансформации региона в результате выполнения вмешательств с резекцией органов или органосоносящих операций. Это стало основой для разработки мини-инвазивных технологий лече-

ния послеоперационных абсцессов в брюшной полости (как меры профилактики перитонита). У подавляющего большинства больных (более 90%) удалось обойтись без традиционных повторных операций вскрытия гнойников.

Приведенные выше данные о роли метгемоглобина и гемоглобина NO в развитии токсемии и полиорганной недостаточности расширяют современные представления о значении оксида азота в патогенезе гнойных процессов. Мы изучили главным образом микробиальный путь этого процесса. Совершенно очевидна необходимость изучения также макрофагального и конститутивного путей. Не менее важной задачей является поиск эффективных средств воздействия на этот процесс, поскольку в настоящее время препаратов для блокирования этого процесса, кроме метиленового синего, нет.

С целью поиска альтернативных антибиотикотерапии средств воздействия на системную инфекцию совместно с Институтом химии СО РАН были начаты исследования антибактериальных свойств двух оригинальных препаратов.

1. *Фогуцид* (производное полигексаметиленгуанидина). Это антисептик с низкой (III класс) токсичностью. Водные растворы этого препарата оказались существенно эффективнее ближайшего аналога – хлоргексидина биглюконата. Доклинические исследования выполнены на 70%. Получен патент как на субстанцию, так и на способ обработки рук хирурга, кожи больного в области выполнения операции и инъекций, стерилизации эндоскопического и кардиохирургического инструментария.

2. *Метропол* (иммобилизованный на декстране метронидазол). Высокоэффективен при анаэробной инфекции, принимающей участие в развитии тяжелых висцеральных воспалительных процессов. В отличие от инъекционной лекарственной формы метронидазола (не выпускаемого отечественной промышленностью) метропол оказывает пролонгированное действие, и в зависимости от молекулярной массы матрицы его можно вводить 1 раз в 2–3 сут, что имеет особенно важное значение в медицине катастроф и военных конфликтов. Доклинические испытания

этого препарата также выполнены на 70%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цикл исследований, посвященных изучению актуальной проблемы – тяжелых висцеральных гнойно-септических процессов, которые проведены в Институте хирургии в соответствии с концепцией о динамическом развитии инфекционного процесса на локальном, регионарном и системном уровнях, позволил получить новые данные об этиологии и патогенезе этой патологии, разработать новые лечебные технологии с

использованием антибактериальных средств отечественного (сибирского) производства.

Вместе с тем стала очевидной необходимость расширения и углубления этих исследований, в частности разработки методов экстракорпоральной иммунокоррекции, интестинальной детоксикации, ингибирования процессов абдоминальной резорбции, блокирования токсических эффектов нарушенного азотистого обмена.

Необходимо также отметить, что разработки института уже нашли применение в смежных с хирургией специальностях: оториноларинголо-

гии, акушерстве и гинекологии, травматологии, дерматологии, колопроктологии.

Итоги работ по изучению широкого круга проблем гнойной патологии свидетельствуют о необходимости проведения ряда организационных мероприятий в системе практического здравоохранения, поскольку такие важные направления, как современная бактериологическая диагностика, наиболее эффективные, патогенетически обоснованные методы лечения гнойных процессов, внедряются в клиническую практику с большим трудом.

Современные проблемы иммунопатологии ревматических заболеваний

Член-корреспондент РАМН, профессор Е.Л. Насонов – заведующий кафедрой ревматологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Системные ревматические заболевания, такие, как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), антифосфолипидный синдром (АФС), воспалительные миопатии, системные некротизирующие васкулиты и др., – наиболее яркие представители большой группы мультифакториальных полигенных аутоиммунных заболеваний, в основе патогенеза которых лежат врожденные и приобретенные дефекты клеточных и гуморальных иммунных реакций, приводящие к формированию неконтролируемого иммуновоспалительного процесса.

История вопроса. В развитии учения об иммунопатологии ревматических заболеваний можно условно выделить несколько направлений. Фундаментальные исследования М. Бернета (теория "запретных клонов") в настоящее время с успехом развиваются в направлении изучения механизмов центральной (тимус и костный мозг) и периферической (индуцируемая активацией гибель клеток и др.) толерантности, роли дефектов апоптоза (программированной гибели клеток), дисбаланса между синтезом "провоспалительных" и "антивоспалительных" цитокинов и др. Методы лабораторной диагности-

ки системных ревматических заболеваний, разработка которых началась более 50 лет назад с определения ревматоидных и антинуклеарных факторов, в последние годы существенно расширены и усовершенствованы благодаря обнаружению антифосфолипидных (антифосфолипидный синдром), антинейтрофильных цитоплазматических (системные некротизирующие васкулиты), антиэндотелиальных (поражение сосудов), миозитспецифических и склеродермических (клинико-иммунологические субтипы болезни) аутоантител и т.д. Значительный прогресс достигнут в изучении лабораторных маркеров воспаления, дефектов иммунитета, активации сосудистого эндотелия (острофазовые белки, цитокины, неоптерин, растворимые формы цитокиновых рецепторов и клеточных молекул адгезии), позволяющих оценить активность иммуновоспалительного процесса, прогноз и эффективность противовоспалительной терапии. Разработка методов фармако-терапии, фактически начавшаяся более 100 лет назад (1898 г.) с применения аспирина, в 50-х годах привела к внедрению в клиническую практику глюкокортикоидов, остающихся наиболее мощными противовоспали-

тельными препаратами, метотрексата, а затем большой группы новых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); наконец, совсем недавно созданы так называемые биологические препараты (моноклональные антитела к цитокинам, антивоспалительные цитокины) и методы генной терапии.

Актуальность проблемы. Ревматические заболевания относятся к числу наиболее часто развивающихся и тяжелых форм хронических воспалительных болезней человека, распространенность которых в популяции достаточно высока. Только РА болеют не менее 1% населения земного шара. Ревматические заболевания остаются важной причиной ранней инвалидизации и уменьшения продолжительности жизни пациентов. Актуальность исследования иммунопатологических механизмов этих заболеваний обусловлена несколькими обстоятельствами. Развитие системного иммунопатологического процесса определяет характерное для этих заболеваний многообразие клинических проявлений и изменений лабораторных показателей. Вследствие этого затруднены ранняя диагностика, а следовательно, и проведение адекватной терапии, которая особенно эффективна в начале болезни, существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии, остеопороза, инфекционных осложнений, являющихся основными причинами неблагоприятного прогноза при ревматических заболеваниях. Примечательно, что,

согласно современным представлениям, нарушения иммунитета, которые особенно характерны для воспалительных ревматических заболеваний, играют важную роль в развитии атеросклероза и сердечной недостаточности.

Таким образом, изучение иммунопатологии системных ревматических заболеваний имеет большое значение в обеспечении прогресса современной ревматологии, а также предоставляет уникальную возможность для определения "вклада" иммунных механизмов в развитие атеросклеротического поражения сосудов и патологии системы кровообращения, разработки новых подходов к их профилактике и лечению.

Современное состояние проблемы. Наиболее значимым иммунологическим дефектом, лежащим в основе развития ревматических заболеваний, является дисбаланс между различными субпопуляциями CD4+Т-лимфоцитов, а именно Th1- и Th2-клетками, в норме вовлеченными в регуляцию соответственно клеточного и гуморального иммунитета. Пролиферация Th1-клеток регулируется фактором некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинами 12 и 18 (ИЛ-12, ИЛ-18), интерфероном γ (ИФН- γ), а Th2-клеток – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. По профилю синтеза цитокинов системные ревматические заболевания условно классифицируют как "Th1-зависимые" (РА, реактивные артриты, системные некротизирующие васкулиты и др.) и "Th2-зависимые" (СКВ, воспалительные миопатии, системная склеродермия).

Углубленное изучение иммунопатологии ревматических заболеваний стало возможным лишь в последние годы благодаря разработке новых чувствительных и специфичных иммунологических методов, позволяющих более адекватно оценить активность и характер прогрессирования иммуновоспалительного процесса. Из этих методов особое значение имеют исследования маркеров острофазового ответа (С-реактивный белок – СРБ), активации клеточного иммунитета (рецепторы Р-цитокinov, рИЛ-2Р, рФНО-55/75Р, рИЛ-1 α , неоптерин и др.) и эндотелия (молекулы адгезии VCAM-1, ICAM-1, селектины и др.). Например, при РА повышение уровня СРБ свидетельствует о риске прогресси-

рования эрозивного процесса в суставах, генерализованного остеопороза, а при СКВ – тромботических осложнений. Кроме того, увеличение содержания СРБ ассоциируется с риском прогрессирования и рецидивирования атеротромбоза коронарных, мозговых и периферических артерий в общей популяции больных ишемической болезнью сердца. Это подтверждает существующее мнение о важной роли субклинически протекающего воспаления в развитии атеросклеротического поражения сосудов. Полученные нами предварительные результаты свидетельствуют о возможности использования определения уровня СРБ для прогнозирования развития рестеноза после ангиопластики коронарных артерий.

Несомненный интерес представляет изучение неоптерина, представляющего собой стабильное, низкомолекулярное гетероциклическое производное пиразинопиримидина. Уровень неоптерина в биологических жидкостях точно отражает активацию иммунитета по Th1-типу (ИФН- γ и ФНО- α). Это особенно важно, учитывая основную роль этих цитокинов в иммунопатологии многих хронических заболеваний человека как ревматической, так и не ревматической (воспалительные заболевания кишечника, сердечная недостаточность и др.) природы. По нашим данным, уровень неоптерина при СКВ, РА, системных некротизирующих васкулитах достоверно коррелирует с активностью заболевания (индексы ECLAM, DAS, BVAS соответственно), концентрацией рФНО-55Р и в некоторых случаях рИЛ-2Р. При РА определение уровня неоптерина имеет значение для оценки тяжести заболевания и прогрессирования суставной деструкции. Особый интерес представляют результаты проведенного нами изучения уровня неоптерина при хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогрессирование которой также связывают с избыточным образованием провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- α . Увеличение концентрации неоптерина коррелирует с функциональным классом ХСН, развитием кахексии, концентрацией рФНО- α -55Р, АПФ и альдостерона. В исследованиях, проведенных в последнее время другими авторами, увеличение уровня неоптерина выяв-

лено у больных с атеросклеротическим поражением сонных, коронарных и периферических артерий, острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Отмечена корреляция с распространенностью атеросклероза, сложным стенозированием коронарных артерий, уровнем гомоцистеина, мочевой кислоты, фибриногена и ИЛ-6. В целом эти данные подтверждают патогенетическое значение иммунных механизмов (а именно участие цитокинов Th1-типа) в развитии системных ревматических заболеваний, а также ХСН и атеросклеротического поражения сосудов.

Важным участником воспалительного процесса являются эндотелиальные клетки (ЭК). Они играют главную роль в рециркуляции и рекрутировании (накоплении) лейкоцитов в зоне воспаления. В основе этого процесса лежит специфическое взаимодействие по типу лиганд-рецептор между широким спектром клеточных молекул адгезии (КМА). В свою очередь экспрессия КМА на мембранах ЭК и лейкоцитов усиливается (или индуцируется) цитокинами и другими "провоспалительными" медиаторами. Прогресс в изучении роли КМА в развитии заболеваний человека во многом связан с открытием растворимых циркулирующих изоформ этих молекул. Разработка методов их определения в биологических жидкостях позволила получить новые данные о роли цитокининдуцированной активации ЭК и лейкоцитов в развитии воспаления. Нами проведен сравнительный анализ уровня растворимых КМА (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, Р- и Е-селектин) у больных РА, СКВ и гранулематозом Вегенера. Отмечена достоверная корреляция между увеличением уровня Р-селектина и показателями, характеризующими активность и тяжесть РА, между увеличением концентрации rICAM-1 и активностью СКВ. Данные литературы свидетельствуют о связи между увеличением уровня rКМА и характером прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов.

Один из вероятных механизмов развития сосудистой патологии при ревматических заболеваниях связан с гиперпродукцией антител к фосфолипидам (аФЛ). Эти антитела реагируют с широким спектром фосфолипидсвязывающих белков (в первую

очередь β_2 -гликопротеином I- β_2 -ГП1), обладающих естественной антикоагулянтной активностью. Синтез аФЛ ассоциируется с развитием венозных и артериальных тромбозов в рамках АФС. Изучение аФЛ имеет не только практическое значение для совершенствования диагностики АФС, но и фундаментальное теоретическое значение для расшифровки роли иммунного воспаления в развитии тромбозов. аФЛ обладают способностью перекрестно реагировать с компонентами сосудистого эндотелия, приводя к гиперэкспрессии молекул адгезии, секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6) и простагландина E_2 . У больных СКВ, сочетающейся с АФС, и с первичным АФС наблюдается выраженное увеличение концентрации антиэндотелиальных антител и VCAM-1, коррелирующее с рецидивированием тромботических нарушений. Таким образом, аФЛ обладают мощной прокоагулянтной активностью, которая опосредуется их способностью воздействовать на ряд ключевых механизмов, принимающих участие в регуляции свертывания крови.

Сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда и инсульт) относятся к числу частых причин преждевременной смерти больных ревматическими заболеваниями и обусловлены ранним развитием атеротромбоза. Поскольку в последние годы широко обсуждается вопрос о роли воспаления в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов, изучение связи между иммунопатологическими нарушениями, составляющими основу патогенеза ревматических заболеваний, и развитием атеротромбоза представляет особый интерес. По нашим данным, синтез аФЛ ассоциируется с увеличением концентрации СРБ, ЛП (а), антител к окисленному липопротеиду низкой плотности, которые в свою очередь рассматриваются как важные факторы, определяющие прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов.

ВЫВОДЫ

1. В основе развития хронического воспаления при системных ревматических заболеваниях лежат слож-

ные нарушения иммунорегуляции, которые характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и органонеспецифических аутоантител.

2. Внедрение в клиническую практику новых чувствительных и специфичных иммунологических методов определения острофазовых белков (СРБ), цитокинов, их растворимых рецепторов (рФНО- α , рИЛ-2Р и др.) и неоптерина, растворимых форм клеточных молекул адгезии (VCAM-1, селектины и др.), циркулирующих аутоантител (аФЛ и др.) имеет существенное значение для совершенствования диагностики, определения активности воспалительного процесса, прогнозирования исходов заболевания и оценки эффективности проводимой терапии.

3. Изучение иммунопатологии системных ревматических заболеваний может способствовать углублению представлений о роли иммунных нарушений в развитии широкого круга патологических состояний, таких, как атеротромбоз и сердечная недостаточность.

Рак щитовидной железы у детей

Профессор В.Г. Поляков – зав. отделением Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра РАМН

В детской и подростковой группах рак щитовидной железы – наиболее распространенная опухоль органов эндокринной системы. Это заболевание, у детей развивающееся значительно реже, чем у взрослых, тем не менее составляет 1–3% от общего количества злокачественных опухолей головы и шеи и до 8–15% солидных опухолей этой локализации в детском возрасте.

В последние годы отмечена тенденция к увеличению заболеваемости раком щитовидной железы у детей. Основной возраст на момент возникновения заболевания 8–14 лет, т.е. пик заболеваемости приходится на препубертатный и пубертатный возраст. В то же время имеются данные о возникновении рака и у детей младшей возрастной группы.

Среди причин развития рака щитовидной железы описаны семейные формы поражения раком щитовидной железы в сочетании с наследственным аденоматозным полипозом и атаксией-телеангиэктазией. Известны также генетические синдромы (аутосомно-доминантный тип наследования), при которых дифференцированный рак щитовидной железы сочетается с липомами, остеомами, кишечными полипами и раком толстой кишки (синдром Гарднера), множественными гамартомами кожи, полипозом желудочно-кишечного тракта, опухолями молочных желез, кистозным поражением яичников, фибромами матки (синдром Каудена). Кроме того, возможно развитие как sporadicческой, так и семейной формы медуллярного рака щито-

видной железы в сочетании с множественными эндокринными неоплазиями (синдром МЭН I-II).

Наибольшее значение придают фактору дефицита йода, на фоне которого часто возникают гипотиреоз, хронический тиреоидит и узловой зоб, рассматриваемые как предраковые заболевания. Дети и подростки – самая уязвимая часть населения, наиболее подверженная действию различных зобогенных факторов, у них наиболее часто возникает тяжелое проявление дефицита йода. По данным Эндокринологического научного центра РАМН, распространенность эндемического зоба среди детей и подростков, проживающих в Центральной части России, составляет 15–25%, а в отдельных районах – до 40%.

Лучевая терапия является важным фактором, способствующим развитию злокачественных опухолей щитовидной железы у детей. Средний срок между лечением и развитием рака щитовидной железы составляет 5–10 лет. Отмечено значительное увеличение частоты возникнове-

ния рака щитовидной железы у лиц, получавших лучевую терапию на область головы и шеи по поводу таких заболеваний, как аденоиды, увеличение вилочковой железы, лимфаденоиты, гемангиомы, лимфангиомы, а позднее – в связи с развитием злокачественных опухолей в области головы и шеи и верхней части грудной клетки. Частота развития рака щитовидной железы после лучевой терапии в детском возрасте составляет 2,2–4,3 случая на 100 000 человек.

Еще одна очень важная причина возникновения рака щитовидной железы у детей – ионизирующая радиация, острое лучевое воздействие в результате техногенных аварий и катастроф. В детском возрасте поглощение короткоживущих изотопов радиоактивного йода на фоне интенсивного роста и высокой потребности в тиреоидных гормонах более выражено, чем и объясняется более высокая чувствительность щитовидной железы к облучению, чем у взрослых.

После аварии на Чернобыльской АЭС в атмосферу попало огромное количество радионуклидов, в том числе йода, цезия, плутония, криптона, стронция и др. Суммарная активность выброса только ^{131}I оценивается в 40–50 млн кюри. Таким образом, доза облучения населения, подвергшегося лучевому воздействию, более чем на 60% была сформирована ^{131}I . Вначале увеличение частоты развития рака щитовидной железы было расценено как результат проведения скрининга среди населения загрязненных территорий. Однако в последующих отчетах было показано истинное увеличение числа случаев возникновения рака щитовидной железы. Достаточно отметить, что частота рака щитовидной железы у детей, проживающих в Киевской области, повысилась более чем в 20 раз, а в Беларуси с 1985 по 1994 г. она возросла в 34 раза.

Некоторые авторы видят причинную связь развития рака щитовидной железы с приемом тиреостатических препаратов, которые могут служить пусковым механизмом.

В детском возрасте отмечается абсолютное преобладание высокодифференцированных форм рака щитовидной железы. Наиболее часто диагностируют папиллярный рак щитовидной железы, при этом выделя-

ют истинно папиллярный рак, фолликулярный вариант папиллярного рака и диффузный склерозирующий вариант. Реже развиваются фолликулярный рак, представленный инвазивной и неинвазивной формами, а также медулярный, или С-клеточный, рак. В отличие от взрослых развитие недифференцированных форм рака щитовидной железы у детей является казуистикой. К редким формам поражения можно отнести также лимфосаркому, фибросаркому и некоторые другие саркоматозные перерождения щитовидной железы, описанные в виде единичных наблюдений. Высокая дифференциация опухолевых клеток при раке щитовидной железы у детей обуславливает его относительно медленное развитие и течение.

Под нашим наблюдением находилось 230 детей с морфологически установленным раком щитовидной железы. Среди них было 33% мальчиков и 67% девочек. Наиболее многочисленную группу составили дети старше 7 лет – 82,5%. У 17,5% детей рак выявлен в возрасте от 1 года до 6 лет. Сроки от момента появления первых жалоб до установления диагноза составили от 1 до 30 мес (средние сроки 9 мес), причем у большинства больных – от 8 до 24 мес.

При анализе анамнестических данных выявлено, что 15% пациентам ранее проводили лучевую терапию по поводу доброкачественных новообразований и воспалительных процессов; 18% были из регионов, подвергшихся воздействию при аварии на Чернобыльской АЭС; члены семьи 5 детей, больных раком щитовидной железы, были оперированы по поводу рака, еще 18 – по поводу различных заболеваний щитовидной железы.

В Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии (НИИДОГ) для диагностики рака щитовидной железы разработан и используется комплекс мероприятий, включающий сбор анамнестических данных, осмотр и пальпацию щитовидной железы и зон регионарного метастазирования, лучевые методы диагностики – ультразвуковое исследование органов шеи, рентгенографию органов шеи и грудной клетки, сцинтиграфию, по показаниям проводят рентгенографию костей скелета, прямую тиреоидолимфогра-

фию, ангиографию, компьютерную томографию органов шеи и верхнего средостения.

Согласно нашим данным, эхографические исследования, которые широко проводят в последние годы, имеют неограниченное значение в диагностике патологии щитовидной железы у детей, в первую очередь как скрининговые и неинвазивные, позволяющие заподозрить объемный процесс. Особенно ценно ультразвуковое исследование при непальпируемых, небольших узлах, расположенных в задних отделах щитовидной железы. При этом разрешающая способность метода достаточно высока, что дает основание рекомендовать его для широкого применения. По нашим данным, у 87% больных опухоль была представлена узловым образованием, при этом у 53% это были одиночные узлы, а у 47% – множественные. У 16,5% больных выявлено субтотальное и тотальное поражение ткани, у 20% – поражение одной доли щитовидной железы, у 28% отмечено поражение доли и перешейка, а у 24% больных опухоль занимала большую часть одной и другой доли. Таким образом, только у 14% детей поражение составило менее 30% ткани щитовидной железы. По данным УЗВТ, увеличенные и измененные двусторонние лимфатические узлы шеи были выявлены у 66% больных.

Цветная доплерография в режиме цветного картирования и импульсной флоуметрии по скорости кровотока и типу сосудистого рисунка в узлах щитовидной железы значительно помогает в проведении дифференциальной диагностики.

Основной метод выявления метастатического поражения легких – рентгенологическое исследование грудной клетки. Параллельно возможно определение вовлеченных в процесс медиастинальных лимфатических узлов. В нашей серии наблюдений отдаленные метастазы в легких были обнаружены у 12% первичных больных. У большинства (53%) имелись мелкоочаговые множественные тени, реже выявляли крупно- и мелкоочаговые тени и милиарную диссеминацию – по 18% соответственно. При рентгенологическом исследовании органов шеи у 10% детей отмечали смещение или сужение трахеи.

Для радиоизотопного исследования щитовидной железы у детей используют короткоживущий изотоп технеция ^{99m}Tc . По нашим данным, очаговые изменения в щитовидной железе были выявлены у 89% больных раком щитовидной железы, при этом одиночный очаг был обнаружен у 73%, множественные – у 27%. В 93,4% случаев поражение было представлено "холодным" очагом.

Прямая тиреоидолимфография позволяет по дефектам накопления контрастного вещества определить размеры и расположение опухоли в щитовидной железе.

Рентгенография и компьютерная томография органов шеи и верхнего средостения дает возможность уточнить распространенность опухолевого поражения и метастазов, синтопию органов, более точно выбрать хирургическую тактику. У 6 (2,6%) больных выявлено значительное смещение и сдавление трахеи с сужением ее просвета и затруднением дыхания в результате инфильтративного роста опухоли щитовидной железы и метастазов.

При нарушении фонации и затруднении дыхания необходимо проведение ларингоскопии, позволяющей обнаружить в ряде случаев вовлечение в процесс возвратного нерва или повреждение его во время предшествовавших операций, врастание опухоли в стенку трахеи. В наших наблюдениях у 3 больных в связи с распространенностью опухолевого процесса при эндоскопическом исследовании был выявлен односторонний паралич одной голосовой связки.

Исследование содержания гормонов щитовидной железы служит для оценки ее функционального состояния. Уровень тиреоглобулина может быть повышен у больных папиллярным и фолликулярным раком. После проведения тиреоидэктомии отмечается нормализация уровня тиреоглобулина, при появлении рецидива и метастазов он вновь повышается. Высокий уровень кальцитонина свидетельствует о медуллярном раке щитовидной железы. Во всех случаях медуллярного рака выявлен высокий уровень кальцитонина.

Обязательным методом диагностики является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследовани-

ем аспирата. При небольших опухолях или расположенных в глубоких отделах щитовидной железы исследование проводят под ультразвуковым контролем. Благодаря совершенствованию цитологической диагностики в серии наших наблюдений злокачественное поражение щитовидной железы удалось распознать в 90–95% случаев.

Основным методом лечения рака щитовидной железы у детей является хирургический. До настоящего времени главная проблема – выбор объема оперативного вмешательства. Действующие хирурги делятся на сторонников органосохраняющих операций и радикальных вмешательств – тиреоидэктомии. Все операции при раке щитовидной железы выполняют экстракапсулярно. Минимальным объемом вмешательства следует считать гемитиреоидэктомию. При проведении операции необходим широкий доступ для адекватной ревизии всей щитовидной железы и зон регионарного метастазирования.

После аварии на Чернобыльской АЭС нами было проведено обследование детей в зараженных радионуклидами областях России. Аналогичные исследования с расчетом дозы облучения были выполнены онкологами г. Обнинска. Установлено значительное увеличение частоты развития тиреоидной патологии в целом и рака щитовидной железы в частности. Пик заболеваемости отмечен через 5–8 лет после аварии. Мы обследовали 41 ребенка, проживавшего в зараженных радионуклидами районах.

В результате тщательного анализа заболеваемости раком щитовидной железы были обнаружены некоторые особенности, заставившие нас пересмотреть подходы к хирургическому лечению детей, больных раком щитовидной железы, из зон радиационного заражения. Среди этих особенностей отмечено более злокачественное течение дифференцированного рака щитовидной железы у детей с внутриорганный диссеминацией, опухолевой инвазией капсулы и выходом за ее пределы. Кроме того, нами констатировано, что рак стал развиваться у детей младшей возрастной группы и у мальчиков. Все это позволило считать, что ранний возраст на момент аварии на Чернобыльской АЭС и мужской пол явля-

ются факторами наибольшего риска развития папиллярного рака щитовидной железы.

В последние годы, с получением учеными Украины, Беларуси и России новых данных о более злокачественном течении рака щитовидной железы у детей, проживающих в зоне Чернобыльской аварии, двумя ведущими научными центрами (НИИДОГ совместно с МРНЦ РАМН) разработан и внедрен протокол с более агрессивным хирургическим вариантом лечения этих больных. По этому протоколу в настоящее время проводят обследование и лечение всех больных, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях России. Во избежание тактических и стратегических ошибок протоколом предусмотрена возможность госпитализации детей и проведения хирургического лечения в специализированных научных учреждениях (МРНЦ и НИИДОГ).

В связи с выявленными нами клинико-морфологическими признаками рака щитовидной железы у детей из районов, зараженных радионуклидами, требуются их дополнительное изучение, оценка и подтверждение на молекулярно-биологическом уровне, объединение полученных данных с материалами других исследователей с последующей разработкой тактики и стратегии лечения рака щитовидной железы у детей.

Также проведена работа по изучению причин повторных операций на щитовидной железе и лимфатическом коллекторе шеи. В отделении опухолей головы и шеи НИИДО ОНЦ РАМН повторно оперировано 64 ребенка. Рецидивы возникли у 22% больных после первичных оперативных вмешательств, проведенных в НИИДОГ, и у 78% оперированных в других лечебных учреждениях. Большинство повторных операций технически трудно выполнимы и влекут за собой большее количество послеоперационных осложнений. Установлено, что причинами повторных операций, как правило, служат неполноценное обследование, заведомо нерадикальный хирургический подход при первичных операциях, отсутствие четкой морфологической верификации диагноза, отказ от проведения обязательной радиойодобласти всем больным по-

сле тиреоидэктомии и супрессивной гормональной терапии.

Среди осложнений хирургического лечения в 8% случаев отмечено повреждение внутренней яремной вены, в 6% – повреждение возвратного нерва, в 2% – временный послеоперационный гипопаратиреоз, в 3% – постоянный гипопаратиреоз, в 1% – повреждение трахеи и в 0,5% – пневмоторакс.

Нерадикально оперированные больные и дети с отдаленными метастазами в дальнейшем получали радиойодтерапию соответственно протоколу радиологических отделений.

Таким образом, результаты лечения рака щитовидной железы зависят от стадии заболевания и адекватности лечения. Оценка 5-летней выживаемости больных свидетельствует о благоприятном прогнозе при

раке щитовидной железы. Живы все больные с заболеванием I, II и III стадий, при IV стадии – 87% больных. В перспективе речь должна идти о 100% выздоровлении детей с их минимальной инвалидизацией. Такие результаты могут быть достигнуты только при своевременной диагностике, правильной тактике и выполнении адекватных оперативных вмешательств в условиях детского онкологического отделения.

#

Зная повышенный интерес врачей к информации о последипломном обучении и сертификации знаний специалиста, мы публикуем календарный план циклов последипломного обучения в РМАПО на 2001 г.

Календарный план циклов последипломного образования в Российской медицинской академии последипломного образования на 2001 г.

Факультет организации национального и международного здравоохранения

Кафедра тропических и паразитарных болезней (тел.: 455-90-92, 945-77-69)

Паразитарные и тропические болезни. ТУ. 02.04-28.04 (выезд.); 01.10-27.10 (выезд.)

Эпидемиология (паразитология). СУ. 14.05-09.06

Лабораторная диагностика паразитарных болезней и ВИЧ-ассоциируемых паразитозов. ТУ. 03.09-29.09

Организация проведения госсанэпиднадзора за обеспечением безопасности продуктов питания в отношении возбудителей паразитозов. ТУ. 12.11-24.11

Иммунитет и иммунодиагностика паразитарных болезней. ТУ. 26.11-08.12

Кафедра управления, экономики и планирования здравоохранения (тел.: 458-95-62)

Актуальные вопросы плано-экономической деятельности органов и учреждений здравоохранения. ТУ. 10.04-30.04

Социальная гигиена и организация здравоохранения. ОУ. 14.05-11.06 (выезд.); 25.09-22.10

Актуальные аспекты финансовой деятельности органов и учреждений здравоохранения. ТУ. 18.06-30.06

Организация плано-экономической деятельности органов и учреждений здравоохранения. ТУ. 04.09-24.09

Правовые и организационные аспекты деятельности работников кадровых служб здравоохранения. ТУ. 12.11-01.12

Современные проблемы финансово-экономической деятельности органов и учреждений здравоохранения. ТУ. 03.12-24.12

Принятые сокращения:

ТУ – тематическое усовершенствование;
ОУ – общее усовершенствование;
С – специализация;
СУ – сертификационное усовершенствование;
АУ – аттестационное усовершенствование;
АСУ – аттестационно-сертификационное усовершенствование

Кафедра медицинской статистики и информатики (тел.: 458-95-67)

Анализ деятельности ЛПУ. ТУ. 02.04-28.04; 26.11-24.12

Основы компьютерной грамотности и статистические методы в практике здравоохранения. ТУ. 14.05-09.06

Оценка качества работы ЛПУ. ТУ. 17.09-13.10

Медицинская статистика. СУ. 15.10-12.11

Компьютерная грамотность. ТУ. 12.11-24.11

Кафедра международного здравоохранения (тел.: 458-95-66)

Курс ВОЗ. Управление качеством в развитии национального здравоохранения. ТУ. 09.04-14.04; 03.12-08.12 (прерыв.)

Курс ВОЗ. Организация и управление кадровой службой в учреждениях здравоохранения. ТУ. 23.04-28.04; 17.12-22.12 (прерыв.)

Международный курс. Международный опыт борьбы с туберкулезом и ее правовые аспекты. ТУ. 16.05-29.05

Социальная гигиена и организация здравоохранения. СУ. 04.06-02.07 (выезд.)

Курс ВОЗ. Основы менеджмента и совершенствование национальных систем здравоохранения. ОУ. 18.09-17.11

Управление кадровой службой в учреждениях здравоохранения (отечественный и международный опыт). ТУ. 6.11-01.12 (выезд., прерыв.)

Кафедра социальной гигиены и организации здравоохранения (тел.: 458-63-37)

Общественное здоровье и здравоохранение. АСУ. 09.04-28.04 (очн., выезд.); 15.10-03.11; 19.09-20.11 (заочн.) и 21.11-20.12 (очн.); СУ. 02.04-28.04; 01.11-30.11; 04.06-30.06 (выезд.); 03.09-29.09 (выезд.)

Информатика, вычислительная техника и компьютеризация в здравоохранении. ТУ. 14.05-26.05

Теория и практика менеджмента и маркетинга. ТУ. 21.05-02.06

Финансирование, экономика и бухгалтерский учет. ТУ. 11.06-23.06

Кафедра технологии последипломного обучения (тел.: 458-62-20)

ЭВМ в медицинском образовании. ТУ. 16.04-28.04

Современная технология обучения в медицинских учебных заведениях. ТУ. 14.05-09.06 (выезд.); 03.09-29.09 (выезд.)

Методика разработки тестовых программ. ТУ. 01.10-31.10 (заочн.) и 12.11-24.11 (очн.)

Активные методы обучения. ТУ. 01.10-31.10 (заочн.) и 05.12-19.12 (очн.)

Педагогика и психология высшей школы. ТУ. 08.10-03.11

Терапевтический факультет

Кафедра терапии и подростковой медицины (тел.: 945-48-70)

Избранные вопросы кардиологии. ТУ. 09.04-21.04

Терапия. ОУ. 16.04-16.05; 01.10-27.10; 27.11-25.12; СУ. 22.05-19.06 (выезд.); 05.06-03.07 (выезд.); 04.09-01.10 (выезд.)

Функциональная диагностика. ОУ. 10.05-06.06; 29.10-26.11

Врач общей практики. ОУ. 14.09-07.12

Кафедра клинической фармакологии и терапии (тел.: 152-31-91)

Терапия. СУ. 05.09-02.10 (выезд.); СУ. 01.11-28.12

Клиническая фармакология. СУ. 04.10-31.10

Кафедра гематологии и интенсивной терапии с курсом ревматологии (тел.: 257-39-02)

Клиническая гематология и трансфузиология. ТУ. 09.04-21.04

Терапия. ОУ. 10.05-05.07 (прерыв.)
 Гематология. ОУ. 03.09-01.10; СУ. 30.11-28.12; 01.10-29.12 (заочн.)

Трансфузиология. СУ. 08.10-03.11; ОУ. 12.11-08.12 (выезд.)

Курс ревматологии при кафедре гематологии и интенсивной терапии (тел.: 115-95-34)

Ревматология. СУ. 30.04-26.05; 30.05-27.06 (выезд.); 04.09-02.10 (выезд.); 09.10-15.11

Дифференциальная диагностика заболеваний суставов. ТУ. 16.11-28.12

Кафедра терапии

(тел.: 490-10-21)
Кардиология. СУ. 14.05-09.06
Терапия. СУ. 04.06-02.07 (выезд.);
03.09-29.09 (выезд.); 25.09-13.12 (пре-
рыв.); 22.10-03.12
Актуальные вопросы терапии. ТУ.
01.10-13.10

Кафедра гастроэнтерологии

(тел.: 268-54-53)
Гастроэнтерология. ОУ. 09.04-08.05;
14.05-19.06 (выезд.); 03.09-29.09 (вы-
езд.); 01.10-27.10; 29.11-27.12; СУ. 30.10-
27.11

Кафедра питания

(тел.: 113-17-72)
Диетология. ОУ. 10.05-05.06 (вы-
езд.); 03.09-29.09; 03.10-14.11; СУ. 20.03-
30.04; 16.11-28.12; АУ. 07.06-05.07

**Кафедра инфекционных болез-
ней**

(тел.: 945-99-58)
Инфекционные болезни. СУ. 13.04-
14.05 (выезд.); 01.11-29.11; 01.12-29.12
Фитотерапия инфекционных боль-
ных. ТУ. 17.05-13.06
Внутрибольничные инфекции и ВИЧ-
инфекция. ТУ. 16.06-29.06
Заболевания, передаваемые половым
путем. ТУ. 02.07-14.07
Неотложные состояния и интенсив-
ная терапия инфекционных больных. ТУ.
03.09-02.10
Актуальные вопросы новой инфекци-
онной патологии. ТУ. 02.10-29.10

**Курс гомеопатии при кафедре
инфекционных болезней (внебюд-
жетный)**

(тел.: 276-65-46)
Гомеопатия и электропунктурная диа-
гностика. ТУ. 02.04-30.04; 12.11-10.12
Гомеопатия. ОУ. 10.05-20.06; 27.09-
06.11
Применение гомеопатии в клиничес-
кой медицине. ТУ. 21.06-04.07; 10.09-
22.09; 17.12-29.12

Кафедра профпатологии

(тел.: 365-40-03)
Профпатология. ОУ. 09.04-08.05;
15.05-11.06; 09.10-05.11; 26.11-24.12; СУ.
14.06-11.07 (выезд.); 10.09-06.10 (выезд.)
Профессиональная патология органов
дыхания. ТУ. 08.11-21.11

**Кафедра эндокринологии и диа-
бетологии**

(тел.: 152-35-40)
Эндокринология. ОУ. 04.05-01.06;
04.06-02.07; 04.09-01.10; 27.11-25.12; СУ.
04.10-15.11

**Кафедра дерматовенерологии с
курсом лабораторной диагностики**

(тел.: 964-11-52)
Микозы и паразитарные болезни
человека. ТУ. 12.04-25.04
Инфекции, передаваемые половым
путем. ТУ. 26.04-12.05; 11.06-23.06
Дерматовенерология. ОУ. 14.05-
09.06; 03.09-29.09; 12.11-07.12
Сестринское дело. СУ. 27.08-24.11
(прерыв.); 01.10-22.12 (прерыв.)

**Курс лабораторной диагностики
при кафедре дерматовенерологии**

(тел.: 964-11-52)
Лабораторная диагностика микозов.
ТУ. 12.04-25.04
Бактериологическая диагностика ин-
фекций, передаваемых половым путем.
ТУ. 26.04-12.05; 11.06-23.06
Клиническая лабораторная диагнос-
тика. СУ. 14.05-09.06; 10.09-06.10; 08.10-
03.11; 05.11-03.12; 04.12-31.12

Кафедра неврологии

(тел.: 252-93-63)
Неврология. СУ. 13.04-14.05; 29.08-
25.09; 28.09-25.10; ОУ. 16.05-13.06;
30.10-27.11
Клиника, диагностика и лечение за-
болеваний нервной системы. ТУ. 01.12-
28.12

**Кафедра рефлексологии и ману-
альной терапии**

(тел.: 945-56-18)
Мануальная терапия. СУ. 04.05-
01.06; ПП. 05.09-13.12
Рефлексотерапия. СУ. 05.06-03.07;
ТУ. 05.06-03.07

Кафедра психиатрии

(тел.: 954-90-02)
Психиатрия. ОУ. 12.04-12.05; СУ.
15.05-11.06; 11.09-08.10; 10.10-06.12
Клиника, диагностика и лечение лар-
вированных депрессий и соматоформных
расстройств. ТУ. 14.06-27.06; 13.12-26.12

**Кафедра психотерапии и меди-
цинской психологии с курсом сексо-
логии**

(тел.: 193-55-77)
Психотерапия. СУ. 03.04-30.04;
11.09-08.10
Психотерапия в наркологии. ТУ.
16.04-28.04 (выезд.)
Психотерапия и медицинская психо-
логия. ТУ. 03.05-17.05 (выезд.); 29.05-
26.06; 17.09-29.09 (выезд.); 15.10-27.10
(выезд.); 01.11-15.11 (выезд.); 21.11-
19.12
Психотерапия, клиническая психоло-
гия, психологическое консультирование.
ТУ. 10.05-23.05

**Курс сексологии при кафедре
психотерапии и медицинской пси-
хологии**

(тел.: 963-12-90)
Вопросы сексологии в практической
медицине. ТУ. 27.04-14.05 (выезд.);
14.05-26.05 (выезд.); 28.05-09.06 (выезд.)
Клиника и терапия сексуальных рас-
стройств. ОУ. 05.09-25.09
Сексология. СУ. 28.09-25.10; 26.11-
22.12
Клинические вопросы сексологии.
ТУ. 29.10-24.11

Кафедра физиотерапии

(тел.: 205-22-08)
Магнитолазеротерапия. ТУ. 16.04-
28.04
Физиотерапия. АУ. 10.05-06.06; АСУ.
04.06-30.06 (выезд.); ПП. 04.09-19.12

**Кафедра физической реабилита-
ции и спортивной медицины**

(тел.: 978-30-19)
Лечебная физкультура и спорт. ОУ.
14.05-25.06; 24.10-05.12
Фитотерапия. ТУ. 28.05-25.06; 10.09-
06.10
Лечебная физкультура. ОУ. 19.09-
16.10
Рефлексотерапия заболеваний нерв-
ной системы. ТУ. 08.10-03.11
Мануальная терапия. СУ. 19.11-15.12

**Кафедра медицинской эксперти-
зы**

(тел.: 264-00-02)
Вопросы медицинской экспертизы в
условиях страховой медицины. ТУ. 10.04-
24.05; 11.10-22.11
Общие основы экспертизы временной
нетрудоспособности и медико-социаль-
ной экспертизы. ТУ. 25.05-07.06; 7.11-
25.12
Вопросы экспертизы временной не-
трудоспособности и контроля качества
медицинской помощи в условиях страхо-
вой медицины ТУ. 14.06-04.07
Вопросы экспертизы временной не-
трудоспособности и медико-социальной
экспертизы в условиях страховой меди-
цины. ТУ. 11.09-08.10

Кафедра фтизиопульмонологии

(тел.: 490-48-00)
Клиника, диагностика и лечение ту-
беркулеза органов дыхания. ТУ. 09.04-
08.05; 07.06-04.07; 29.11-27.12
Фтизиопульмонология. ТУ. 05.09-
02.10
Фтизиатрия. СУ. 31.10-23.11; ОУ.
03.10-30.10; 03.10-30.10

**Кафедра клинической аллерги-
логии**

(тел.: 196-19-54)
Аллергология-иммунология. СУ.
03.04-30.04; 01.10-27.10
Методы диагностики и терапии ал-
лергических заболеваний. ТУ. 10.05-
06.06; 07.06-05.07; 03.09-29.09; 09.11-
06.12

Кафедра кардиологии

(тел.: 414-68-58)
Кардиология. СУ. 14.04-31.05 (заочн.)
и 25.09-05.11 (очн.); 01.10-15.11 (заочн.);
АСУ. 04.06-02.07; 03.09-29.09; 13.11-
10.12
Клиническая ЭКГ и другие неинва-
зивные методы диагностики сердечно-со-
судистых заболеваний. ТУ. 11.05-07.06
ИБС и артериальная гипертензия. ТУ.
13.12-26.12

Кафедра наркологии

(тел.: 350-28-75)
Психотерапия и психопрофилактика
в наркологии. ТУ. 11.05-07.06
Психиатрия-наркология. ОУ. 04.06-
02.07 (выезд.); 03.09-29.09 (выезд.);
01.11-28.11 (выезд.); СУ. 02.10-29.10
Профилактика и лечение алкоголиз-
ма, наркоманий и токсикоманий. ТУ.
29.11-27.12

Кафедра клинической токсикологии (тел.: 928-45-45)

Токсикология. СУ. 24.04-24.05; 03.12-31.12; ОУ. 29.05-26.06 (выезд.); 03.09-29.09 (выезд.)

Диагностика и неотложная медицинской помощь при острых отравлениях на догоспитальном этапе. ТУ. 03.10-30.10

Диагностика, клиника и лечение острых отравлений у детей. ТУ. 02.11-01.12

Кафедра геронтологии и гериатрии (тел.: 304-29-71)

Гериатрия. СУ. 10.04-10.05; ПП. 11.09-29.12

Терапия. ОУ. 15.05-11.06; 15.06-12.07; 12.09-09.10; 12.10-09.11; 14.11-11.12

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**Кафедра хирургии № 1 с курсами лазерной и эндоскопической хирургии** (тел.: 946-09-19)

Хирургия. СУ. 09.04-07.05; 14.05-09.06; 04.06-30.06 (выезд.); 17.09-13.10; 15.10-12.11; 19.11-17.12

Курс лазерной хирургии при кафедре хирургии № 1 (тел.: 491-70-08)

Лазерная медицина. ТУ. 02.04-14.04; 14.05-26.05; 11.06-25.06; 03.09-15.09; 01.10-13.10; 29.10-12.11; 26.11-08.12

Лазерная пластическая хирургия. ТУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-26.11; 28.11-25.12

Курс эндоскопической хирургии при кафедре хирургии № 1 (тел.: 945-81-72)

Лечебно-диагностическая торакоскопия. Оперативная эндохирургия. ТУ. 14.05-09.06

Особенности эндохирургии патологии органов малого таза. ТУ. 03.09-29.09

Диагностическая и оперативная лапароскопия, торакоскопия. ТУ. 08.10-03.11

Эндохирургия грудной и брюшной полостей, полости малого таза и забрюшинного пространства. ТУ. 12.11-8.12

Кафедра хирургии №2 (тел.: 490-10-71)

Хирургия. СУ. 02.04-28.04; 03.05-31.05; 04.06-30.06; 03.09-29.09 (выезд.); 01.11-29.11; 01.12-29.12

Хирургическая гастроэнтерология. ТУ. 04.10-31.10

Кафедра нейрохирургии (тел.: 945-80-22)

Нейрохирургия. СУ. 04.04-30.04; 01.10-27.10

Диагностика и лечение травмы, опухолей и сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. ТУ. 03.09-29.09 (выезд.)

Диагностика и лечение болевых синдромов, травм, опухолей, сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. ТУ. 12.11-08.12

Кафедра урологии

(тел.: 252-20-55)
Урология. СУ. 14.05-09.06; 17.09-13.10 (выезд.); 12.11-08.12
Эндоурология. ТУ. 08.10-03.11

Кафедра офтальмологии с курсом детской офтальмологии (тел.: 299-07-01)

Офтальмология. СУ. 23.04-23.05; 28.05-25.06; 03.09-29.09; 08.10-03.11; 12.11-08.12

Курс детской офтальмологии при кафедре офтальмологии (тел.: 496-91-11)

Офтальмология (детская). СУ. 23.04-23.05; 08.10-03.11

Кафедра оториноларингологии (тел.: 199-94-82)

Оториноларингология. СУ. 03.04-30.04; 11.05-07.06; 11.06-07.07; 03.09-29.09; 03.10-31.10; 09.11-06.12

Кафедра травматологии (тел.: 375-33-41)

Диагностика и лечение пострадавших с множественными и сочетанными повреждениями. ТУ. 02.04-28.04; 06.06-03.07

Травматология и ортопедия. СУ. 04.05-04.06; 17.09-13.10; 26.11-22.12

Лечение переломов костей и поврежденный суставов. ТУ. 15.10-13.11

Кафедра ортопедии и реабилитации (тел.: 450-28-42)

Травматология и ортопедия. СУ. 07.05-04.06; 10.09-06.10; 15.10-12.11; 19.11-17.12

Ортопедия детского возраста. ТУ. 6.06-05.07

Кафедра онкологии (тел.: 324-15-00)

Онкология. СУ. 03.04-30.04 (прерыв.); 05.06-03.07 (выезд.); 05.09-02.10 (выезд.); 23.10-20.11

Диагностика и лечение опухолей головы и шеи. ТУ. 14.05-26.05

Кафедра сердечно-сосудистой хирургии (тел.: 236-91-83)

Сердечно-сосудистая хирургия. СУ. 28.05-25.06 (выезд.); 24.09-20.10

Кафедра торакальной хирургии (тел.: 268-66-00)

Торакальная хирургия. СУ. 02.04-28.04; 03.05-31.05; 01.10-27.10; 01.11-29.11

Сестринское дело. Методы обследования и лечения больных торакального профиля. ОУ. 01.06-29.07; 01.12-29.12

Кафедра анестезиологии и реаниматологии (тел.: 945-97-25)

Анестезиология и реаниматология. СУ. 03.04-30.04; 04.05-02.06; 04.06-30.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-27.11; 28.11-25.12

Кафедра лучевой диагностики (тел.: 252-19-19)

Рентгенология. СУ. 14.05-09.06 (очн., выезд.); 01.10-27.10; 12.11-08.12

Избранные вопросы лучевой диагностики. ТУ. 14.06-27.06 (очн.)

Компьютерная томография. ТУ. 10.09-06.10

Кафедра клинической радиологии с курсом маммологии (тел.: 945-82-72)

Радиология (клиническая). ОУ. 23.04-06.06; 07.05-04.06 (выезд.); Пп. 03.09-25.12

Курс маммологии при кафедре клинической радиологии (тел.: 945-82-91)

Диагностика и лечение наиболее распространенных заболеваний молочной железы. ТУ. 14.05-09.06; 17.09-13.10; 22.10-19.11

Кафедра колопроктологии (тел.: 199-15-67)

Колопроктология. ОУ. 03.04-30.04; 10.09-20.10; СУ. 01.04-01.07 (заочн.); 12.11-08.12

Онкоколопроктология. ТУ. 14.05-09.06

Кафедра гипербарической оксигенации (тел.: 245-13-49)

Клиническая гипербарическая оксигенация. ОУ. 10.09-03.11; 05.11-29.12

Организация службы гипербарической оксигенации и эксплуатация ОЛБ. ОУ. 24.09-20.10; 19.11-17.12

Кафедра клинической ангиологии и сосудистой хирургии (тел.: 236-40-63)

Клиническая ангиология. ТУ. 14.05-09.06 (выезд.); 10.09-22.09 (выезд.)

Сердечно-сосудистая хирургия. СУ. 01.10-03.11

Реконструктивная хирургия сосудов. ТУ. 12.11-17.12

Кафедра нефрологии и гемодиализа (тел.: 945-49-01)

Нефрология. СУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 10.09-06.10 (выезд.)

Гемодиализ в нефрологии. ТУ. 22.10-03.12

Кафедра пластической и реконструктивной микрохирургии с курсом рентгенохирургии (тел.: 236-83-13)

Микрохирургия. ОУ. 09.04-06.06

Микрохирургия в лимфологии. ТУ. 13.06-10.07

Микрохирургия в травматологии. ТУ. 10.09-06.10

Актуальные вопросы микрохирургии. ТУ. 12.11-08.12

Курс рентгенохирургии при кафедре пластической и реконструктивной микрохирургии (тел.: 246-75-70)

Рентгенохирургия. ТУ. 03.05-26.06; 03.09-27.10; 01.11-28.12

Кафедра эндоскопии

(тел.: 945-97-81)
Эндоскопия. СУ. 14.05-09.06; 01.06-29.06; 15.10-12.11
Актуальные вопросы эндоскопии. АУ. 10.09-06.10

Кафедра поликлинической хирургии и реабилитации

(тел.: 305-09-89)
Хирургия. СУ. 101.05-07.06; 01.10-27.10; 29.10-26.11; 26.11-24.12
Сестринское дело. СУ. 03.09-29.09

Кафедра термических поражений, ран и раневой инфекции

(тел.: 236-20-23)
Реконструктивно-восстановительные и пластические операции при ранах и последствиях ожогов. ТУ. 02.04-28.04; 03.09-29.09
Гнойная хирургия. ТУ. 14.05-09.06; 03.12-29.12
Хирургия. СУ. 11.06-07.07 (выезд.); 01.11-30.11
Сестринское дело. СУ. 01.10-27.10

Кафедра неотложной медицины

(тел.: 490-02-50)
Скорая помощь. СУ. 10.04-10.05; 14.05-09.06; 07.09-04.10; 08.10-03.11; 05.11-03.12; 04.12-31.12

Кафедра косметологии и реконструктивно-восстановительной хирургии с курсом стоматологии

(тел.: 246-62-00)
Косметические и реконструктивно-восстановительные операции. ТУ. 09.04-21.04; 14.05-26.05; 04.06-16.06; 03.09-15.09; 24.09-06.10; 15.10-27.10; 05.11-17.11; 26.11-08.12; 10.12-22.12

Курс контактной коррекции зрения при кафедре офтальмологии (внебюджетный)

(тел.: 299-07-01)
Контактная коррекция зрения. ТУ. 10.04-23.04; 11.05-24.05; 05.06-18.06; 28.08-10.09; 25.09-08.10; 13.11-26.11; 11.12-24.12

Педиатрический факультет**Кафедра акушерства и гинекологии**

(тел.: 140-55-67)
Эндокринология в гинекологии и акушерстве. ТУ. 02.04-28.04
УЗИ в акушерстве и гинекологии. ТУ. 10.05-06.06; 10.09-06.10; 19.11-17.12
Акушерство и гинекология. СУ. 14.05-09.06; 17.09-13.10; 29.10-26.11; 26.11-24.12;

Кафедра неонатологии

(тел.: 118-59-66)
Вопросы адаптации и патологии новорожденных. ТУ. 16.04-28.04
Неонатология. СУ. 15.05-26.06; 04.09-14.10; 23.10-20.11; 27.11-23.12

Кафедра педиатрии

(тел.: 496-52-38)
Актуальные вопросы педиатрии. ТУ. 16.04-28.04

Педиатрия. СУ. 11.05-07.06; 14.05-09.06 (выезд.); 06.09-03.10 (выезд.); 05.09-02.10; 09.11-06.12
Гастроэнтерология детского возраста. ТУ. 05.10-01.11
Кардиоревматология детского возраста. ТУ. 08.10-03.11

Кафедра детских инфекционных болезней с курсом детской дерматологии

(тел.: 949-17-22)
Инфекционные болезни детского и подросткового возраста. СУ. 02.04-28.04
Актуальные вопросы диагностики, лечения, профилактики инфекционных заболеваний. ТУ. 14.05-09.06
Актуальные вопросы инфекционной патологии и врожденных инфекций. ТУ. 11.06-07.07
Инфекционные болезни детского возраста. СУ. 03.09-29.09 (выезд.); 24.09-20.10
Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии инфекционных заболеваний у детей. ТУ. 22.10-19.11
Вирусные гепатиты, острые кишечные заболевания. ТУ. 19.11-15.12

Курс детской дерматологии при кафедре инфекционных болезней детского возраста

(тел.: 964-46-74)
Дерматовенерология детского и подросткового возраста. ОУ. 11.05-07.06; 15.10-10.11
Дерматовенерология. СУ. 05.09-02.10
Дерматологическая фармакология и лабораторный мониторинг. ТУ. 20.11-16.12

Кафедра детской и подростковой психиатрии, психотерапии и медицинской психологии

(тел.: 954-13-14)
Медицинская психология в детской и подростковой психиатрии. ТУ. 03.05-31.05
Психиатрия. СУ. 04.06-02.07 (выезд.); 04.09-01.10 (выезд.); 03.10-30.10
Резидуально-органические нервно-психические расстройства у детей и подростков. ТУ. 01.11-29.11
Начальные проявления нервно-психических расстройств у детей и подростков. ТУ. 03.12-17.12

Кафедра неврологии детского возраста

(тел.: 496-62-07)
Заболевания нервной системы у детей раннего возраста. ТУ. 14.05-09.06 (выезд.)
Актуальные вопросы детской неврологии. ТУ. 11.06-07.07 (выезд.)
Неврология (детская). СУ. 10.09-06.10; АСУ. 15.10-12.11; 19.11-17.12

Кафедра детской хирургии с курсом урологии

(тел.: 490-70-13, 268-84-01)
Детская хирургия. СУ. 02.04-28.04; 04.05-31.05; 01.02-31.05 (заочн.) И 02.06-30.06 (очн., выезд.); 03.09-29.09; 27.10-24.11; 26.11-22.12
Хирургия новорожденных. ТУ. 02.04-28.04

Детская урология. СУ. 04.05-31.05; 01.10-27.10
Анестезиология-реаниматология. СУ. 27.10-24.11

Кафедра лучевой диагностики детского возраста

(тел.: 496-54-31, 254-26-10)
Рентгенология (педиатрия). СУ. 01.10-27.10
Рентгенологическая и ультразвуковая диагностика в педиатрии. ТУ. 26.04-26.05 (выезд.); 30.05-27.06 (выезд.); 04.09-29.09 (выезд.)
Ультразвуковая диагностика (в педиатрии). СУ. 30.10-26.11

Кафедра поликлинической педиатрии

(тел.: 486-57-56)
Массаж и ЛФК в педиатрии. СУ. 10.05-08.06
Педиатрия (с основами реабилитологии). АСУ. 01.09-28.12 (заочн.)
Диагностика и реабилитация детей в домах ребенка. ОУ. 10.09-27.10 (очн.);
Нетрадиционные методы оздоровления детей. ТУ. 12.11-08.12 (очн.)

Кафедра детской оториноларингологии

(тел.: 496-64-38)
Диагностика и лечение оториноларингологических заболеваний в педиатрической практике. ТУ. 02.04-28.04; 03.09-29.09
Оториноларингология (детская). СУ. 03.05-31.05; 01.10-27.10; 03.12-29.12
Заболевания верхнего отдела дыхательных путей и уха у детей. ТУ. 04.06-30.06
Традиционные и нетрадиционные методы лечения оториноларингологических заболеваний. ТУ. 01.11-28.11

Кафедра детской нейрохирургии

(тел.: 250-85-22)
Диагностика и лечение нейрохирургических заболеваний и травм центральной нервной системы у детей. ТУ. 17.04-14.05 (выезд.); 21.05-16.06 (выезд.); 17.09-13.10 (выезд.)
Микрохирургия опухолей головного мозга у детей. ТУ. 22.10-17.11

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста

(тел.: 490-87-07)
Догоспитальная помощь детям с экзогенными интоксикациями. ТУ. 01.04-21.04; 01.06-21.06
Анестезия и интенсивная терапия в педиатрии. ТУ. 02.04-28.04
Анестезиология и реаниматология (детская). СУ. 14.05-09.06; ОУ. 03.09-29.09
Реанимация и интенсивная терапия при отравлениях детей на этапах медицинской помощи. ТУ. 01.10-21.10; 11.11-30.11
Неотложные состояния в педиатрии. ТУ. 01.10-27.10
Инфузионная терапия и парентеральное питание в педиатрии. ТУ. 29.10-24.11
Интенсивная терапия дыхательной недостаточности у детей. ТУ. 26.11-22.12

Кафедра медико-социальных проблем охраны материнства и детства (тел.: 936-94-89)

Организация амбулаторно-поликлинической помощи детям в условиях реформирования здравоохранения. ТУ. 02.04-28.04

Социальная гигиена и организация здравоохранения. СУ. 14.05-09.06; 11.06-30.06 (выезд.); 03.09-22.09 (выезд.); 03.12-22.12 (выезд.)

Актуальные вопросы планирования семьи. ТУ. 08.10-20.10

Организация медицинской помощи детям в условиях реформирования здравоохранения. ТУ. 29.10-24.11

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (тел.: 496-41-38)

Андриология и гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста. ТУ. 16.04-28.04; 17.12-29.12

Детская эндокринология. СУ. 14.05-25.06; 17.09-27.10

Заболевания щитовидной железы у детей и подростков. ТУ. 03.09-15.09

Эндокринология в неонатологии, акушерстве, гинекологии. ТУ. 03.09-15.09

Эндокринология детского и подросткового возраста. ОУ. 13.11-10.12

Кафедра медицинской генетики (тел.: 255-59-46)

Генетика (медицинская). ПП. 01.04-30.06 (заочн.) и 05.09-27.12 (очн.)

Новые методы цитогенетической диагностики наследственных болезней. ТУ. 02.04-28.04

Молекулярно-генетические методы диагностики наследственных болезней. ТУ. 14.05-26.05

Актуальные вопросы медицинской генетики. ТУ. 30.05-26.06 (очн., выезд.)

Кафедра питания детей и подростков (тел.: 230-16-72)

Организация питания детей и подростков в экстремальных условиях. ТУ. 02.04-28.04

Нутрициология в педиатрии. ТУ. 30.04-30.05

Актуальные вопросы питания здоровых и больных детей и подростков. ТУ. 28.05-25.06; 08.10-03.11; 19.11-17.12

Организация питания детей разного возраста и беременных в организованных коллективах. ТУ. 10.09-06.10

Кафедра детской онкологии (тел.: 324-73-53)

Детская онкология. СУ. 14.05-09.06 (очн.); ПП. 03.09-22.12

Актуальные вопросы детской онкологии. ТУ. 03.09-15.09; 12.11-24.11 (выезд.)

Принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей. ТУ. 24.09-22.12 (прерыв.)

Основные принципы диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей. ТУ. 01.10-13.10

Медико-биологический факультет

Кафедра биохимии (тел.: 945-24-15)

Клиническая лабораторная диагностика. Клиническая биохимия. СУ. 02.04-28.04; 22.11-18.12; ОУ. 11.05-07.06 (выезд.); 04.06-02.07; 03.09-30.09; 01.10-27.10; 30.10-27.11

Кафедра патологической анатомии (тел.: 321-46-14)

Гистология. СУ. 02.04-28.04; 09.11-06.12

Гистологическая техника. ТУ. 14.05-27.05

Патологическая анатомия. СУ. 01.10-28.10

Акушерская и перинатальная патология. ТУ. 08.10-04.11

Кафедра медицинской радиологии (тел.: 213-70-70)

Современные методы микроанализа. ТУ. 14.05-08.06; 26.11-21.12

Радионуклидная диагностика. АУ. 17.09-12.10

Радиология. ОУ. 15.10-09.11

Инженерно-техническое обеспечение подразделений ядерной медицины. ТУ. 19.11-14.12

Кафедра ультразвуковой диагностики (тел.: 150-90-61)

Ультразвуковая диагностика. АСУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 11.06-07.07 (выезд.); 17.09-13.10 (выезд.); 15.10-10.11; 05.11-03.12; ТУ. 02.10-20.12 (прерыв.)

Комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы. ТУ. 14.05-26.05

Доплерография в акушерстве и гинекологии. ТУ. 10.09-22.09

Эхография и доплерография при заболеваниях внутренних органов. ТУ. 08.10-03.11

Избранные вопросы эхокардиографии. ТУ. 17.12-29.12

Кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики (тел.: 256-23-31)

Функциональная диагностика. СУ. 13.05-08.06 (выезд.)

Ультразвуковая диагностика. ПП. 16.09-21.12

Кафедра общей патологии и патофизиологии (тел.: 255-18-00)

Патогенетические основы озонотерапии. ТУ. 16.04-28.04; 26.11-08.12

Фундаментальные проблемы клинической медицины. ТУ. 17.09-29.09

Клеточные основы патологии. ТУ. 22.10-03.11

Кафедра судебной медицины (тел.: 458-95-64)

Клинические и патоморфологические проявления черепно-мозговой травмы. ТУ. 09.04-28.04

Судебно-медицинская экспертиза огнестрельной и взрывной травмы. ТУ. 14.05-02.06

Судебно-медицинская экспертиза. СУ. 14.05-18.06; 01.10-03.11

Медико-криминалистические исследования в судебной медицине. ТУ. 03.09-29.09

Судебно-медицинская экспертиза волос. ТУ. 03.09-29.09

Кафедра авиационной и космической медицины (тел.: 490-02-93)

Авиационная медицина. ТУ. 09.04-08.05; 14.05-09.06 (выезд.); 10.09-06.10; 10.10-06.11 (заочн.) и 14.11-11.12 (очн.)

Кафедра клинической лабораторной диагностики (тел.: 945-84-00)

Лабораторная диагностика. ОУ. 02.04-23.04; 10.10-13.12 (прерыв.)

Клиническая лабораторная диагностика (гематологические, общеклинические, цитологические исследования). ОУ. 01.05-01.09 (заочн.)

Клиническая лабораторная диагностика (клиническая биохимия). ОУ. 01.05-01.09 (заочн.); 01.10-27.10

Клиническая лабораторная диагностика (гематологические и биохимические исследования). ОУ. 10.05-06.06

Клиническая лабораторная диагностика. ОУ. 04.06-30.06 (выезд.); 03.09-29.09 (выезд.)

Клиническая лабораторная диагностика (гематологические и общеклинические исследования). ОУ. 01.10-27.10

Клиническая лабораторная диагностика (избранные разделы цитологической диагностики новообразований). ОУ. 31.10-24.11

Клиническая лабораторная диагностика (лабораторная диагностика неотложных состояний). ОУ. 31.10-24.11

Кафедра иммунологии (тел.: 945-80-32)

Клиническая лабораторная диагностика (лабораторная иммунология). СУ. 10.05-14.06; 03.09-06.10; 18.10-22.11

Лабораторная иммунология инфекционных заболеваний. ТУ. 28.11-25.12

Кафедра медицинской техники (тел.: 455-90-93)

Организация эффективной работы физиотерапевтической аппаратуры. ТУ. 16.04-28.04; 01.11-16.11

Технические вопросы эксплуатации медицинской техники. ТУ. 10.05-09.06; 01.10-27.10

Охрана труда в учреждениях здравоохранения. ТУ. 11.05-30.06; 03.09-22.09; 26.11-15.12

Медико-профилактический факультет

Кафедра эпидемиологии (тел.: 455-90-91)

Эпидемиология. СУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 05.11-01.12; 26.11-22.12

Эпидемиология и профилактика кишечных инфекций. ТУ. 11.06-23.06

Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций. ТУ. 08.10-27.10

Кафедра общей гигиены и медицины труда (тел.: 945-74-86)
Лабораторное дело. СУ. 10.05-06.06; 08.10-03.11

Физические факторы производственной среды. ТУ. 04.06-30.06 (выезд.)

Санитарно-гигиенические лабораторные исследования. СУ. 10.09-06.10; 01.09-31.10 (заочн.) и 12.11-08.12 (очн.)

Кафедра коммунальной гигиены (тел.: 945-46-05)

Окружающая среда и оценка риска для здоровья населения. ТУ. 14.05-02.06

Коммунальная гигиена. АСУ. 04.06-02.07 (выезд.); 03.09-29.09 (выезд.); 04.05-09.09 (заочн.) и 09.10-05.11 (очн.); 12.11-08.12

Кафедра дезинфекционного дела и медицинской энтомологии (тел.: 455-88-06)

Медицинская энтомология. ОУ. 02.04-28.04

Дезинфектология. ОУ. 14.05-09.06
Дезинфекционное дело. ОУ. 10.09-06.10; 08.10-03.11; 12.11-18.12

Кафедра гигиены питания (тел.: 945-46-05)

Гигиена питания. АСУ. 15.05-11.06; 05.09-02.10; 08.10-03.11

Гигиена и санитария. АСУ. 21.11-18.12

Кафедра радиационной гигиены (тел.: 945-85-84)

Радиационный контроль и радиационная защита. ТУ. 14.05-09.06 (очн.)

Радиационная безопасность пациентов и персонала при рентгенологических исследованиях. ТУ. 21.05-27.06 (прерыв.); 03.09-10.10 (прерыв.); 02.10-08.11 (прерыв.); 29.10-05.12 (прерыв.); 20.11-27.12 (прерыв.)

Радиационная гигиена. СУ. 27.08-28.09 (заочн.) и 01.10-27.10 (очн.)

Оценка радиационной безопасности продовольственного сырья, пищевых продуктов и воды. ТУ. 12.11-11.12

Кафедра гигиены детей и подростков (тел.: 945-46-05)

Гигиена и санитария. СУ. 02.04-28.04; 12.11-08.12

Валеология детского и подросткового возраста. ТУ. 17.05-14.06

Сестринское дело в педиатрии. СУ. 10.09-06.10 (выезд.)

Гигиена детей и подростков. АСУ. 08.10-03.11

Профилактическая работа медицинской сестры в образовательных учреждениях. ТУ. 26.11-22.12

Кафедра микробиологии (тел.: 111-41-88)

Лабораторное дело. СУ. 07.05-02.06

Бактериология. СУ. 04.06-30.06 (выезд.); 10.09-06.10 (выезд.); 03.09-03.11 (заочн.) и 12.11-08.12 (очн.)

Рациональная антибиотикотерапия воспалительных заболеваний с основами клинической бактериологии. ТУ. 15.10-03.11

Кафедра вирусологии (тел.: 455-90-96)

Лабораторное дело (вирусология). СУ. 02.04-28.04

Вирусные инфекции беременных, плода и новорожденных. ТУ. 14.05-02.06; 01.08-01.10 (заочн.) и 15.10-03.11 (очн.)

СПИД. Вирусные гепатиты (А, В, С, D, E). Оппортунистические инфекции. ТУ. 11.06-30.06 (выезд.); 10.09-22.09; 12.11-24.11

Вирусные инфекции, передаваемые половым путем. ТУ. 23.07-24.09 (заочн.) и 24.09-06.10 (очн.)

Вирусология. СУ. 26.11-22.12

Кафедра здорового образа жизни и философии (тел.: 458-95-28)

Гигиеническое воспитание. ОУ. 02.04-30.04; 01.11-29.11; СУ. 04.10-30.10; АУ. 03.12-28.12

Гигиеническое воспитание, формирование здорового образа жизни. АУ. 03.05-28.05

Актуальные вопросы истории медицины. ТУ. 11.05-07.06

История медицины. ТУ. 06.09-02.10

Кафедра организации санитарно-эпидемиологической службы (тел.: 287-18-30)

Социальная гигиена и организация госсанэпидслужбы. АУ. 03.04-29.04; 11.09-08.10; ОУ. 29.05-18.06

Актуальные вопросы организации госсанэпидслужбы. ТУ. 15.05-28.05

Общая гигиена и актуальные вопросы гигиенических специальностей. СУ. 19.06-02.07

Правовые основы деятельности госсанэпидслужбы. ТУ. 09.10-22.10

Экономика и финансирование госсанэпидслужбы. ТУ. 23.10-05.11

Факультет стоматологии и усовершенствования среднего медицинского персонала

Кафедра управления и организации сестринского дела (тел.: 141-90-64)

Организация сестринского дела. СУ. 03.04-30.04; 10.05-06.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-26.11; 27.11-25.12

Сестринское дело. СУ. 03.04-30.04; 10.05-06.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-26.11; 27.11-25.12

Кафедра сестринского дела в первичной медико-санитарной помощи (тел.: 149-85-93)

Сестринское дело. ОУ. 12.04-12.05; 11.10-08.11

Лечебное дело. СУ. 14.05-09.06; 12.09-09.10; 12.11-08.12

Кафедра стоматологии и зубо-протезных технологий (тел.: 365-07-70)

Стоматология. СУ. 02.04-28.04; 09.04-08.05; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-24.11; 26.11-22.12

Технология стоматологического литья. ТУ. 09.04-21.04; 14.05-26.05; 03.09-15.09; 01.10-13.10

Ортопедическая стоматология. СУ. 09.04-08.05; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-26.11; 27.11-24.12

Ортопедическая стоматология. Технология изготовления металло-керамических, металло-пластмассовых и бюгельных протезов. СУ. 09.04-08.05; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-26.11; 27.11-24.12

Кафедра клинического ухода и реабилитации (тел.: 252-93-44)

Операционное дело. СУ. 03.04-30.04; 03.09-29.09; 02.11-30.11

Сестринское дело. СУ. 07.05-04.06; 01.10-27.10; 01.12-29.12

Кафедра сестринского дела в педиатрии (тел.: 936-90-79)

Сестринское дело в педиатрии. СУ. 14.05-09.06; 11.06-07.07; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 12.11-15.12

Кафедра стоматологии (тел.: 281-57-63)

Стоматология. СУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-27.11; 28.11-25.12

Кафедра терапевтической стоматологии с курсом парадонтологии и патологии слизистой оболочки полости рта (тел.: 284-55-74)

Терапевтическая стоматология. СУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-27.11; 28.11-25.12

Кафедра ортопедической стоматологии с курсом имплантологии (тел.: 464-18-63)

Ортопедическая стоматология. СУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-27.11; 28.11-25.12

Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (тел.: 245-05-50)

Хирургическая стоматология. СУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-27.11; 28.11-25.12

Кафедра ортодонтии (тел.: 971-06-28)

Ортодонтия. СУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-27.11; 28.11-25.12

Кафедра стоматологии детского возраста (тел.: 971-47-66)

Детская стоматология. СУ. 02.04-28.04; 14.05-09.06; 03.09-29.09; 01.10-27.10; 29.10-27.11; 28.11-25.12