

**РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ:**

Г.Г.Пискунов
(главный редактор),
А.В.Глазунов,
Ю.С.Голов,
В.И.Маколкин,
А.И.Мартынов,
Л.К.Мошетова,
Л.И.Ольбинская,
А.И.Синопальников
(зам. главного редактора),
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 2800 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-2003»)

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: rm-vesti@mtu-net.ru
info@m-vesti.ru

«Russian Medical News»
Address of Editorial Office:
Polikarpova, 10,
Moscow, Russia.

Электронная версия журнала
находится в Интернете на веб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

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

© «Российские медицинские вести»

РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ

Вести

В номере:

Артериальная гипертензия и сахарный диабет

Лечение обострений хронической обструктивной
болезни легких

Биорегулирующая терапия – новое направление
в современной клинической офтальмологии

Особенности липидного профиля у женщин
в период менопаузы

Патофизиологические аспекты остеопении
и остеопороза при беременности

Влияние хронического запора на состояние
кишечной микрофлоры, иммунитет и проницаемость
тонкой кишки у больных вульгарными угрями

Алгоритм обследования больных распространенным
и диссеминированным раком желудка

Некоторые особенности течения сочетанных
черепно-мозговых травм

Ишемическая болезнь сердца, острый коронарный
синдром и осложненные формы инфаркта миокарда.
Алгоритм решения проблемы

Календарный план проведения научных
мероприятий РАМН в III–IV квартале 2003 года

СОДЕРЖАНИЕ № 2, 2003

Лекции, обзоры

<i>Мартынов А.И., Шаркова Н.Е.</i> Артериальная гипертензия и сахарный диабет	4
<i>Синопальников А.И., Клячкина И.Л.</i> Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких	9
<i>Максимов И.Б., Мошетьова Л.К., Нероев В.В., Хавинсон В.Х., Трофимова С.В.</i> Биорегулирующая терапия – новое направление в современной клинической офтальмологии	17
<i>Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Василевицкая О.А.</i> Особенности липидного профиля у женщин в период постменопаузы, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний	22
<i>Щербавская Э.А., Гельцер Б.И.</i> Патофизиологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности	28
<i>Ярема И.В., Магомедов М.А.</i> Профилактика образования послеоперационных спаек	34

Исследования

<i>Халиф И.Л., Конович Е.А., Волкова Л.А.</i> Влияние хронического запора на состояние кишечной микрофлоры, иммунитет и проницаемость тонкой кишки у больных вульгарными угрями	39
<i>Автандилов Г.Г., Кижаяев Е.В., Банов С.М.</i> Изменение содержания ДНК в ядрах клеток опухоли при раке молочной железы после проведения предоперационной лучевой терапии	45
<i>Абдихакимов А.Н., Давыдов М.И., Поддубный Б.К., Губин А.Н., Тер-Ованесов М.Д., Марчук В.А.</i> Алгоритм обследования больных распространенным и диссеминированным раком желудка. Оценка диагностической ценности различных методов исследования	50

Опыт клинициста

<i>Провоторов В.М., Климова Л.Я., Глуховский М.Л.</i> Синдром слабости синусового узла: особенности декомпенсации	55
<i>Корнюхина Е.Ю.</i> Сравнение эффективности трансцеребральной импульсной электротерапии и комбинированной методики при болезни Паркинсона	60
<i>Щеколова Н.Б.</i> Некоторые особенности течения сочетанных черепно-мозговых травм	63

В президиуме РАМН

<i>Бокерия Л.А.</i> Ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром и осложненные формы инфаркта миокарда. Алгоритм решения проблемы	66
<i>Айламазян Э.К.</i> Состояние и перспективы пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний (Тезисы доклада)	67
<i>Цыб А.Ф., Коноплянников А.Г., Колесникова А.И.</i> Разработка метода культивирования и трансплантации кардиомиоцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (Тезисы доклада)	68

Информация

Календарный план проведения форумов, конгрессов, съездов, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий РАМН по медицинским проблемам в III–IV квартале 2003 года	69
Правила для авторов	80

CONTENTS № 2, 2003

Lectures, reviews

<i>Martynov A.I., Sharkova N.Ye.</i> Systemic hypertension and diabetes mellitus	4
<i>Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L.</i> Treatment of chronic obstructive pulmonary disease relapses.	9
<i>Maximov I.B., Moshetova L.K., Neroyev V.V., Khavinson V.Kh., Trofimova S.V.</i> Bioregulation therapy - new trend in a modern clinical ophthalmology	17
<i>Martynov A.I., Maychuk Ye.Yu., Yureneva S.V., Vasilevitskaya O.A.</i> Changes of lipid balance in women at postmenopausal period	22
<i>Scherbavskaya E.A., Gel'tser B.I.</i> Pathophysiological aspects of osteopeny and osteoporosis at pregnancy	28
<i>Yarema I.V., Magomedov M.A.</i> Prophylaxis of postoperative adhesions	34

Investigations

<i>Khalif I.L., Konovich Ye.A., Volkova L.A.</i> Influence of chronic constipation on a state of intestinal microflora, immunodefence and permeability in acne vulgaris patients	39
<i>Avtandilov G.G., Kizhayev Ye.V., Banov S.M.</i> Change of DNA contents in cell nuclei at breast cancer after preoperative radiological therapy	45
<i>Abdikhakimov A.N., Davydov M.I., Poddubny B.K., Gubin A.N., Ter-Ovanesov M.D., Marchuk V.A.</i> Investigation algorithm for patients with wide-spread and disseminated carcinoma of the stomach. Evaluation of diagnostic accuracy of various methods of investigation	50

The clinician's experience

<i>Provotorov V.M., Klimova L.Ya., Glukhovskiy M.L.</i> Sick sinus syndrome: specifics of decompensation	55
<i>Kornyukhina Ye.Yu.</i> Comparative assessment of efficacy of a transcerebral impulse electrotherapy and combined procedure at Parkinson's disease	60
<i>Schekolova N.B.</i> Some features of the course of combined craniocerebral traumas	63

In the Presidium of the RAMS

<i>Bokeriya L.A.</i> Ischemic heart disease, acute coronary syndrome and complicated forms of a myocardial infarction. Problem solution algorithm	66
<i>Aylamazyan E.K.</i> State-of-art and perspectives of prenatal diagnostics of hereditary and congenital diseases	67
<i>Tsyb A.F., Konoplyannikov A.G., Kolesnikova A.I.</i> Development of a method of cultivation and transplantation of cardiomyocytes obtained from bone marrow mesenchymal stem cells	68

Information

The calendar shedule of forums, congresses, workshops and other scientific medical meeting in the Russian Medical Academy in III-IV quarters of the year 2003	69
Rules for Authors	80

Артериальная гипертензия и сахарный диабет

А.И. Мартынов, Н.Е. Шаркова

(Московский государственный медико-стоматологический университет)

РЕЗЮМЕ

Примерно в 70% случаев сахарный диабет (СД) типа 2 сочетается с артериальной гипертензией (АГ), что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертность этой категории больных. Микроальбуминурия (МА) является ранним признаком поражения почек у больных СД. МА является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и АГ. Снижение АД ниже 130/85 мм рт.ст. является условием уменьшения прогрессирования изменений в почках и других органах-«мишенях», а также уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. К препаратам выбора у этих пациентов относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II и арифон ретард.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, ингибиторы АПФ, диуретики.

Актуальность проблемы определяется частым сочетанием сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ). В основе этого сочетания лежит инсулинрезистентность, что обуславливает активацию симпатической нервной системы, развитие эндотелиальной дисфункции, разрежение и запустевание микроциркуляторного русла. Повышение АД способствует поражению органов-«мишеней» – макрососудистым (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, заболевания периферических сосудов) и микрососудистым (ангиопатия сетчатки, нефропатия) осложнениям.

Примерно в 70% случаев СД типа 2 сочетается с АГ. Это сочетание во много раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых нарушений и смертность больных, о чем свидетельствуют большинство многоцентровых исследований. Так, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у больных с СД и изолированной АГ достоверно чаще наблюдались сердечно-сосудистые осложнения (относительный риск составил 1,71), а также более высокая общая смертность (относительный риск 1,63) по сравнению с больными без СД. Сходные данные были получены и в широкомасштабном исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial) [1].

Для обоих заболеваний одним из основных органов-«мишеней» являются почки. По данным исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), нарушение функции почек у пациентов с СД встречалось на 45% чаще, чем у больных без СД [2].

Ранний признак поражения почек у больных с СД – усиление выведения белка с мочой. В норме скорость такой экскреции не превышает 20 мг/сут. Увеличение экскреции альбумина до 30–300 мг/сут называют *микроальбуминурией*, а более 300 мг/сут – протеинурией (табл. 1) [3].

Диабетическая нефропатия проходит 5 стадий – от нормальной функции почек до терминальной почечной недостаточности (табл.2). Начальная стадия нефропатии проявляется микроальбуминурией и не сопровождается явной клинической симптоматикой или какими-либо изменениями. Микроальбуминурию оценивают специальными методами в суточной или ночной порции мочи и/или по соотношению альбумин/креатинин при случайном исследовании; ее диагностируют в том случае, если при скрининговом обследовании индекс альбумин/креатинин оказывается более 3, а экскреция альбумина колеблется от 20 до 300 мг/сут [4].

Распространенность микроальбуминурии среди больных СД типа 2 достигает 30%. Для больных ха-

Таблица 1

Диагностические критерии нормо-, микро- и макроальбуминурии

Уровень протеинурии	Экскреция альбумина за сутки, мг/сут	Уровень экскреции альбумина в ночные часы, мкг/мин	Соотношение альбумин/креатинин, мг/ммоль
Макроальбуминурия (явная нефропатия)	> 300	>200	> 25
Микроальбуминурия	30–300	20–200	2,5–25 мужчины 3,5–25 женщины
Нормоальбуминурия	< 30	<20	< 2,5 мужчины < 3,5 женщины

Таблица 2

Стадии диабетической нефропатии

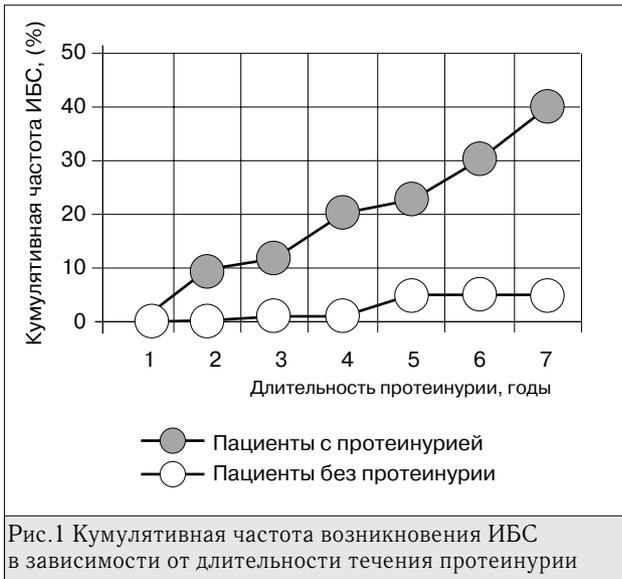
Показатель	Норма	Начальная	Постоянная	Клиническая	Терминальная
Альбуминурия, мг/день	<20	20–300 (микроальбуминурия)	> 300 (до 15 г/день)	> 300 (до 15 г/день)	> 300 (может уменьшаться)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	Высокая / нормальная	Нормальная / высокая	Нормальная или снижена	Снижена	Значительно снижена
Креатинин плазмы, мкмоль/л	Нормальный (60–100)	Нормальный (60–120)	Повышенный/нормальный (80–120)	Высокий (120–400)	Очень высокий (> 400)
АД, мм рт. ст.	Нормальное	Немного повышено	Повышено (145/95)	Повышено (160/100)	Повышено (160/100)
Клинические симптомы	Нет	Нет	Отеки (±) Повышение АД(±)	Отеки (±) Повышение АД(±)	Отеки Повышение АД, симптомы уремии

рактены более высокий уровень холестерина, триглицеридов и снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Клинические исследования свидетельствуют о том, что микроальбуминурия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД и АГ. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений при микроальбуминурии в 2–4 раза выше, чем при нормоальбуминурии [1]. Это подтверждается результатами исследования, проведенного S. Bianchi и соавт., в которое был включен 141 больной. Длительность наблюдения составила 7 лет. За этот период у 54 больных с микроальбуминурией было зарегистрировано 12 сердечно-сосудистых осложнений, тогда как в группе больных с нормальной экскрецией альбумина осложнения наблюдались только у 2 больных из 87 ($p < 0,002$) (рис. 1) [5].

Оценка микроальбуминурии стала ориентиром в определении степени прогрессирования нефропатии. По данным исследования IRMA-2 (Irbesartan Renal Microalbuminuria study), у 15% больных СД в сочетании с АГ и микроальбуминурией в последую-

щие 2 года развилась выраженная протеинурия, что свидетельствует о тяжелом поражении почек. Этот неблагоприятный прогностический фактор развития хронической почечной недостаточности требует проведения программного гемодиализа и пересадки почки [6].

Как при АГ, так и при СД органы «мишени» одни и те же. Даже незначительное повышение АД ведет к прогрессированию макро- и микрососудистых осложнений. В исследовании НОТ больные АГ (1501) были рандомизированы на три группы в зависимости от «желаемого» уровня диастолического АД (ДАД): ≤ 90 , ≤ 85 и ≤ 80 мм рт. ст. При анализе полученных данных оказалось, что, несмотря на высокий уровень контроля АД (91,5% больных имели ДАД менее 90 мм рт. ст.), частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД была достоверно выше, чем у больных АГ без сопутствующего СД. При этом в группе больных, у которых ДАД удалось снизить до 81,1 мм рт. ст., частота развития ИБС уменьшилась на 60%, мозгового инсульта – на 43% и показатель общей смертности – на 77% по сравнению с группой больных, уровень ДАД у которых составил в среднем 85,2 мм рт.ст. [2].



V.A. Alder и соавт. выявили связь между риском развития осложнений СД и уровнем систолического АД (САД), проанализировав клинические данные 3642 больных, находившихся под наблюдением около 10 лет. За этот период определяли общую смертность и смертность от осложнений СД (частоту развития острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, ампутации нижних конечностей). Была выявлена линейная зависимость между риском осложнений и повышением САД, но не удалось определить пороговый уровень АД, при котором риск смерти или осложнений СД не изменяется [7]. Следовательно, для больных этой группы неприемлемы критерии «целевого» уровня АД применимые для остальной популяции. В связи с этим в руководстве ВОЗ/МОГ (1999) рекомендовано снижение АД у больных СД ниже 130 мм рт.ст. для систолического и 85 мм рт.ст. для диастолического АД.

Результаты многих ширококомасштабных исследований свидетельствуют о том, что контроль АД позволяет предотвратить поражение почек у больных СД. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) интенсивный контроль АД способствовал достоверному снижению новых случаев альбуминурии (на 29%) у больных СД, ранее не имевших нефропатии [8]. В исследовании Syst-Eur отмечено достоверное уменьшение риска протеинурии на 71% у больных СД, получавших гипотензивную терапию. При этом положительный эффект тщательного контроля АД был более выражен у больных СД по сравнению с пациентами других категорий [1].

Кроме несомненной необходимости назначения гипотензивных средств больным этой группы, в успехе терапии решающую роль играет изменение образа жизни, в частности снижение и контроль массы

тела, регулярные физические упражнения, ограничение потребления поваренной соли и алкоголя. Выбор гипотензивного препарата определяется не только эффективностью снижения АД, но и наличием нефропротективного действия.

Данные об эффективности гипотензивных препаратов разных групп для лечения больных с СД противоречивы. В многочисленных исследованиях выявлена несомненно положительная роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в профилактике или уменьшении прогрессирования нефропатии и почечной недостаточности. Дополнительный анализ исследования HOPE (MICRO-HOPE) свидетельствует о достоверном уменьшении на 28% частоты развития выраженной протеинурии у больных СД, получавших ИАПФ [9]. Однако в исследованиях UKPDS и ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes) у больных без выраженной нефропатии частота развития микроальбуминурии или выраженной протеинурии на фоне приема ИАПФ каптоприла (эналаприла), β -блокатора атенолола или антагониста кальция низолдипина была примерно одинаковой [10,11]. Данные, полученные в исследовании IRMA-2, свидетельствуют об эффективности антагонистов рецепторов ангиотензина II для лечения больных СД типа 2 и АГ. После 2 лет лечения ирбесартаном выявлено достоверное снижение частоты микроальбуминурии на 70% ($p=0,004$) по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [6]. В исследованиях IDNT (Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial) и RENAAL (Reduction of Endpoints with the Angiotensin II Antagonist Losartan) у больных, получавших ирбесартан и лозартан, отмечено достоверное замедление прогрессирования нефропатии и развития терминальной почечной недостаточности у больных с СД и АГ с выраженной нефропатией (повышение креатинина в сыворотке крови и протеинурия). Было установлено также достоверное снижение риска повышения исходного уровня креатинина в сыворотке крови и развития терминальной почечной недостаточности у пациентов, принимавших блокаторы АТ1 рецепторов ангиотензина II, по сравнению с группой плацебо [11]. Кроме того, в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) при использовании лозартана риск сердечно-сосудистых осложнений и общая смертность у больных СД и АГ снижались более эффективно, чем при назначении атенолола [12].

Считается, что положительное действие ИАПФ при диабетической нефропатии обусловлено подавлением активности ангиотензина II, который регулирует показатели гемодинамики в почечных клубочках. ИАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина предотвращают сосудосуживающее действие ангиотензина на эфферентные артериолы по-

чечных клубочков, что сопровождается снижением внутривенного давления, которое в значительной мере определяет прогрессирование диабетической нефропатии [13].

Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что при лечении больных с сочетанием СД и АГ эффективна комбинированная терапия ИАПФ (или антагонистов рецепторов ангиотензина) с мочегонными средствами. Например, в исследовании LIFE около 90% пациентов обеих групп получали диуретики [12].

Недавно закончилось многоцентровое двойное слепое исследование NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensive with microalbuminuria), в котором сравнивали эффективность тиазидоподобного диуретика арифона ретард 1,5 мг (индапамид ретард) и ИАПФ эналаприла при лечении больных сахарным диабетом типа 2, сочетающимся с микроальбуминурией. Длительность исследования составила 12 мес. После 4 нед получения плацебо больные были рандомизированы на 2 группы. 284 пациента первой группы получали арифон ретард по 1 таблетке в сутки, пациенты второй группы – эналаприл в суточной дозе 10 мг.

Таким образом, если монотерапия не была достаточно эффективной, пациентам дополнительно назначали блокатор кальциевых каналов амлодипин по 5–10 мг/сут или при необходимости – β -блокатор атенолол по 50–100 мг/сут. Через 12 мес лечения арифоном ретардом достоверно уменьшилась микроальбуминурия. Было выявлено достоверное уменьшение соотношения альбумин/креатинин на 35% в группе пациентов, получавших индапамид ретард, и на 39% – в группе больных, принимавших энала-

прил. Уровень среднего АД в обеих группах достоверно не различался. Оба препарата не влияли на метаболический профиль пациентов. Кашель, общая слабость и головная боль отмечались в группе индапамида ретард в 2,5; 0,4 и 1,1% случаев, в группе эналаприла – 2,6, 0,3 и 2,1% случаев соответственно. Таким образом, результаты данного исследования показали, что арифон ретард достоверно уменьшает микроальбуминурию, не уступая при этом по эффективности и безопасности эналаприлу [13].

Таким образом, в подходах к оценке тяжести течения и прогноза, а также к лечению больных АГ и СД сформировались новые позиции.

Альбуминурия является ранним и прогностически важным признаком тяжести течения заболевания и опасности развития сердечно-сосудистых осложнений.

Основные цели гипотензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом типа 2:

- снижение уровня АД;
- отсутствие влияния на гликемический профиль;
- снижение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- уменьшение прогрессирования почечной недостаточности.

Снижение АД до уровня менее 130/85 мм рт. ст. является условием уменьшения прогрессирования изменений в почках и других органах-«мишенях», а также снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Препаратами выбора для решения этих проблем являются ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и арифон ретард.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kaplan N.M. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol.1, N35. – P.1075–1083.
2. Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B. et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol.19. – P.1149–1159.
3. *Clinician's manual on microalbuminuria* CE Mogensen
4. Watidny P.J. ABC of Diabetes. – London, 2000. – P.65–71.
5. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese V.M. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease // *Amer. J. Kidney. Dis.* – 2003. – Mar. – Vol.41, N3. – P.565–570.
6. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – N345. – P.851–860.
7. Alder VA, Su EN, Yu DY, Cringle S, Yu P. Overview of studies on metabolic and vascular regulatory changes in early diabetic retinopathy // *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.* – 1998. – May. – Vol.26, N2. – P.141–148.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *B.M.J.* – 1998. – N317. – P.703–713.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet.* – 2000. – N355. – P.253–259.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 // *B.M.J.* – 1998. – N317. – P.713–720.
11. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs: result of prospectively designed overviews of randomised trials // *Lancet.* – 2000. – N.356. – P.1955–1964.

12. *Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet* .- 2002. - N359. - P.995-1003.
13. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Eng. J. Med.* - 2001. - N345. - P.851-860.

SUMMARY**Systemic hypertension and diabetes mellitus**

A.I. Martynov, N.Ye. Sharkova.

Approximately 70% of the 2nd type diabetes mellitus (DM) cases are combined to systemic hypertension (SH) that increases risk of cardio-vascular complications development as well as the mortality in this category of patients. The microalbuminuria (MA) is the early sign of renal disease for the DM patients. MA is an independent risk factor for cardio-vascular diseases development and death due to cardio-vascular complications in patients with DM and SH. Decrease of blood pressure below 130/85 mm Hg is a prerequisite for prevention of renal and other «targets organs» pathology, and also for lowering of the risk of cardio-vascular complications. The angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptors antagonists and indapamide are the drugs of choice for this group of patients.

Keywords: diabetes mellitus, systemic hypertension, microalbuminuria, ACE inhibitors, diuretics.

Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких

А.И. Синопальников, И.Л. Клячкина

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ

РЕЗЮМЕ

На основании результатов метаанализа исследователи пришли к заключению, что антибиотикопрофилактика обострений хронического бронхита/ХОБЛ оказывает не большой, но статистически достоверный эффект, проявляющийся в уменьшении длительности обострений заболевания. Однако лечение проводится исключительно индивидуально.

Для профилактики обострения ХОБЛ весьма перспективным представляется длительное применение муколитика N-ацетилцистеина (НАС), обладающего одновременно и антиоксидантной активностью. Прием НАС (флуимуцила) в течение 3–6 мес в дозе 600 мг/сут сопровождается достоверным уменьшением частоты и продолжительности обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фармакотерапия, N-ацетилцистеин.

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) проявляются острым, эпизодически возникающим ухудшением на фоне стабильного течения заболевания: усиливается одышка, снижается дневная работоспособность, изменяются объем и цвет мокроты (или без таковых), усиливается кашель, повышается температура тела и/или нарушается сознание, что требует модификации привычной терапии [1, 2]. Как правило, в течение года больной переносит от одного до четырех и более обострений ХОБЛ.

Среди причин обострения ХОБЛ особое место занимают трахеобронхиальная инфекция (около 50% всех обострений заболевания) и воздействие аэрополлютантов (так называемые первичные причины). Следует принимать во внимание и вторичные причины: тромбоэмболию ветвей легочной артерии, пневмоторакс, пневмонию, травму грудной клетки, ошибочное назначение седативных, наркотических лекарственных средств или β -адреноблокаторов, сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца. Однако даже в ходе тщательного обследования причину обострения в каждом третьем случае установить не удастся.

Обострения могут начинаться как постепенно, исподволь, так и стремительно с развитием острой дыхательной и правожелудочковой недостаточности.

В типичных случаях усиливаются одышка и кашель, мокрота, как правило, становится вязкой, трудноотделяемой и нередко гнойной.

Принято выделять легкое, среднетяжелое и тяжелое обострения ХОБЛ. В легких случаях необходима модификация (увеличение дозы и/или кратности приема) привычной бронхолитической терапии, однако пациент за медицинской помощью не обращается. При среднетяжелом обострении наряду с усилением терапии требуется и врачебная оценка клинической ситуации. В случаях же тяжелого обострения ХОБЛ безусловно необходима госпитализация.

Тяжесть обострения, как правило, обусловлена выраженностью клинических проявлений заболевания в период его стабильности. У пациентов с легким или среднетяжелым течением ХОБЛ (I–II степень), как правило, отмечается усиление одышки, кашля и увеличение объема экспекторируемой мокроты, поэтому их лечение может быть амбулаторным. Напротив, у больных с тяжелым течением ХОБЛ (III степень) обострения нередко сопровождаются острой дыхательной недостаточностью, что требует проведения интенсивной терапии в условиях стационара.

При обследовании больного уточняют длительность текущего и частоту предшествовавших обост-

Таблица 1

Медикаментозная терапия обострения ХОБЛ

Направление терапии	Рекомендации			
	ERS, 1995 [4]	ATS, 1995 [5]	BTS, 1997 [6]	GOLD, 2001 [3]
β_2 -Агонисты / холиноблокаторы	или β_2 -агонисты, или холиноблокаторы	β_2 -Агонисты	или β_2 -агонисты, или холиноблокаторы	или β_2 -агонисты, или холиноблокаторы
β_2 -Агонисты + холиноблокаторы	+	+	+	+
Использование небулайзеров	+	-	+	+
Теofilлин	При неэффективности стероидной терапии	При неэффективности ингаляционных бронхолитиков	При неэффективности ингаляционных бронхолитиков	При необходимости
Глюкокортикоиды	+	При неэффективности бронхолитиков	При неэффективности ингаляционных бронхолитиков; больные, получающие ГК; больные, чувствительные к ГК	+ (преднизолон 30–40 мг внутрь в течение 10–14 дней в дополнение к бронхолитикам и другой терапии в условиях стационара)
Антибиотики	По показаниям, доступные, недорогие	По показаниям, доступные, недорогие	По показаниям, доступные, недорогие	Показания: усиление одышки, кашля, увеличение объема экспекторированной мокроты, гнойная мокрота. Выбор антибиотика с учетом данных о чувствительности <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i>

рений (в том числе потребовавших госпитализации), а также характер лечения в период стабильного течения ХОБЛ. Для оценки тяжести обострения особое внимание уделяют выявлению таких клинических, функциональных и лабораторных признаков, как участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, парадоксальное движение грудной клетки, появление или усугубление центрального цианоза, периферические отеки, гемодинамическая нестабильность, $ОФВ_1^* < 1$ л/с, $ПСВ^{**} < 100$ л/мин, $PaO_2 < 60$ мм рт.ст., $SaO_2 < 90\%$ [3].

Для купирования развившегося обострения применяют бронхолитические препараты (β_2 -агонисты, холинолитики, метилксантины), глюкокортикоиды, антибиотики (табл. 1), выполняют контролируемую оксигенотерапию, неинвазивную вентиляцию легких и т.д. (рис. 1).

БРОНХОЛИТИКИ: β_2 -АГОНИСТЫ, ХОЛИНОЛИТИКИ, МЕТИЛКСАНТИНЫ

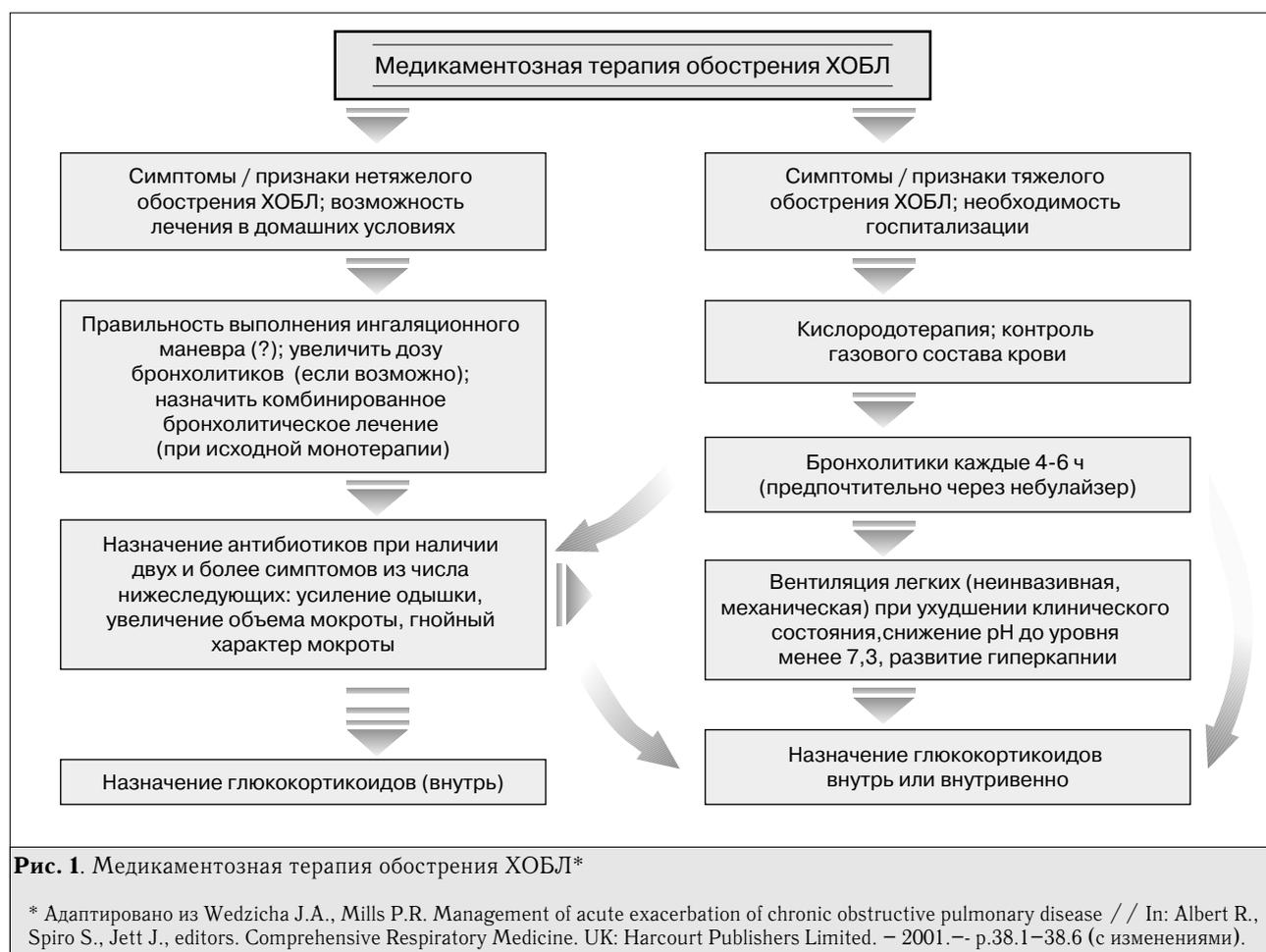
В период обострения ХОБЛ препаратами «первой линии» являются β_2 -агонисты короткого действия – сальбутамол, фенотерол, тербуталин и др., преимущество которых перед холиноблокаторами состоит в быстром достижении эффекта, в то время как для ипратропиума бромида характерна более выраженная и более продолжительная бронходилатация [7].

Многочисленные контролируемые клинические исследования не смогли установить превосходства бронхолитической терапии (β_2 -агонисты, холиноблокаторы и их комбинации) при оценке бронхиальной проходимости [8]. В то же время более выраженное и быстрое субъективное улучшение достигалось при комбинированной ингаляционной терапии (β_2 -агонист + ипратропиум бромид) [9, 10].

β_2 -Агонисты и холиноблокаторы обычно назначают в виде ингаляций, что делает минимальными нежелательные системные явления (особенно в случаях

* Объем форсированного выдоха за первую секунду.

** Пиковая скорость выдоха.



высокодозной терапии) и обеспечивает максимально быструю доставку лекарственного средства в дыхательные пути. При сравнении основных средств доставки бронхолитиков (дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером или без него, небулайзер с мундштуком или лицевой маской, дозированный пудросодержащий ингалятор) подтверждена их идентичность [11], однако применение небулайзеров предпочтительнее у тяжелобольных, которые из-за выраженной одышки не могут совершить адекватный ингаляционный маневр, что, естественно, затрудняет использование ими дозированных аэрозольных ингаляторов и пространственных насадок. По достижении же клинической стабилизации больным назначают привычные средства доставки (дозированные аэрозольные или пудросодержащие ингаляторы).

Общепринятый режим дозирования ингаляционных бронхолитиков приведен в табл. 2.

Несмотря на то что препаратам теофиллина свойственно многообразие положительных «небронхитических» эффектов – снижение давления в малом круге кровообращения, облегчение работы «утом-

ленной» дыхательной мускулатуры, противовоспалительное действие, улучшение мукоцилиарного клиренса и др., применять их следует с осторожностью. Прежде всего необходимо учитывать высокую вероятность серьезных нежелательных явлений, что связано с малой терапевтической широтой и значительными колебаниями концентрации препарата в плазме крови (особенно выраженными при известных лекарственных взаимодействиях, у лиц старших возрастных групп, при сердечной недостаточности и т.д.). В то же время при невозможности использования ингаляционных форм лекарственных средств, а также при недостаточном эффективном или безуспешном применении более эффективных бронхолитиков и глюкокортикоидов назначение препаратов теофиллина представляется вполне оправданным (табл. 3) [3].

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общепризнано, что в случаях обострения ХОБЛ, сопровождающихся снижением ОФВ₁ менее 50% от

Таблица 2

Режимы дозирования ингаляционных бронхолитиков при обострении ХОБЛ*

Лекарственные средства	Терапия в период обострения		Поддерживающая терапия	
	дозированный аэрозольный ингалятор	небулайзер	дозированный аэрозольный ингалятор	небулайзер
Сальбутамол	4–8 вдохов каждые 30 мин в течение первых 4 ч, далее каждые 1–4 ч по требованию	2,5–5 мг каждые 20 мин в течение первого часа, далее 2,5–10 мг каждые 1–4 ч по требованию	1–2 вдоха каждые 4–6 ч	2,5 мг каждые 6–8 ч
Фенотерол	4–8 вдохов каждые 30 мин в течение первых 4 ч, далее каждые 1–4 ч по требованию	1 мг каждые 20 мин в течение первого часа, далее 2,5–10 мг каждые 1–4 ч по требованию	1–2 вдоха каждые 4–6 ч	0,5 мг каждые 6–8 ч
Тербуталин	4–8 вдохов каждые 30 мин в течение первых 4 ч, далее каждые 1–4 ч по требованию	–	2 вдоха каждые 4–6 ч	–
Ипратропиум бромид	4–8 вдохов по требованию	0,5 мг каждые 30 мин в течение первых 1,5 ч, далее каждые 2–4 ч по требованию	3–6 вдохов каждые 6 ч	0,5 мг каждые 6–8 ч

* Адаптировано из: Adkinson J.D., Konzem S.L. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacotherapy. - 2001. - Vol. 21. - P. 929-939 (с изменениями).

должных величин, глюкокортикоиды (ГК) назначают параллельно с бронхолитической терапией [3]. Применение системных ГК (внутрь или парентерально) способствует более быстрому увеличению ОФВ₁, уменьшению одышки, улучшению оксигенации артериальной крови, укорочению сроков госпитализации, а также снижению смертности (от любой причины). Кроме того, снижается потребность в интубации, повторном проведении интенсивной терапии и др. Назначать ГК нужно как можно раньше – уже в приемном отделении.

На госпитальном этапе при обострениях ХОБЛ пероральное или внутривенное введение ГК осуществляют параллельно с бронхолитической терапией (в комбинации с антибиотиками и оксигенотерапией). Рекомендованная дозировка точно еще не определена, однако с учетом серьезного риска развития нежелательных явлений при высокодозной стероидной терапии приемлемым компромиссом между эффективностью и безопасностью следует признать прием 30–40 мг преднизолона на протяжении 10–14 дней. Дальнейшее его применение не повышает эффективности лечения и одновременно повышает риск развития нежелательных явлений [3].

АНТИБИОТИКИ

Показаниями к антибактериальной терапии больных, переносящих ХОБЛ, являются усиление одышки, увеличение объема мокроты и ее гнойный характер [12]. При этом, учитывая гетерогенность больных с обострением ХОБЛ, целесообразно выделять отдельные группы пациентов, в каждой из которых наиболее прогнозируемы перечень вероятных возбу-

Таблица 3

Режимы дозирования эуфиллина (аминофиллина) при обострении ХОБЛ*

Терапия	Эуфиллин (аминофиллин)
Насыщающая – в/в, мг/кг	6,0
Поддерживающая – в/в, мг/кг·ч	
курящие	0,8
некурящие	0,5
лица пожилого и старческого возраста	0,3
при застойной сердечной недостаточности	0,1–0,2
при сопутствующих заболеваниях печени	0,1–0,2

* Адаптировано из: Adkinson J.D., Konzem S.L. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacotherapy. - 2001. - Vol. 21. - P. 929-939 (с изменениями).

Таблица 4

Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ

Определение	Основные возбудители	Антибактериальная терапия	
		препараты выбора	альтернативные препараты
Неосложненное обострение ХОБЛ			
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты	<i>H.influenzae</i> <i>H.parainfluenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i> Возможна резистентность к β -лактамам	Амоксициллин или доксициклин	Амоксициллин/клавуланат, фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или «новые» макролиды (азитромицин, кларитромицин)
Осложненное обострение ХОБЛ			
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. Частые обострения > 4/год Возраст >65 лет Сопутствующие заболевания ОФВ ₁ <50%	<i>H.influenzae</i> <i>H.parainfluenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i> Вероятна резистентность к β -лактамам	Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или амоксициллин/клавуланат	?

дителей и распространенность антибиотикоустойчивых штаммов (табл. 4) [13, 14].

Так, к первой группе (простое или неосложненное обострение ХОБЛ) могут быть отнесены больные в возрасте до 65 лет, у которых обострения развиваются нечасто (менее 4 случаев в течение календарного года), отсутствуют серьезные сопутствующие заболевания, а нарушения бронхиальной проходимости незначительны или умеренны (ОФВ₁ >50%). Для этой категории больных актуальными возбудителями обострения являются *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* с природным уровнем чувствительности к антибиотикам. Здесь же вероятна и вирусная этиология обострения заболевания.

Во вторую группу включены больные с так называемым осложненным обострением ХОБЛ: возраст ≥ 65 лет и/или выраженные нарушения вентилиционной функции лёгких (ОФВ₁ <50%) и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органной недостаточностью и др.), и/или не менее 4 обострений в течение года. При этом вероятные возбудители те же, однако приобретают этиологическое значение *Enterobacteriaceae* spp. (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), увеличивается вероятность *H.influenzae*, чаще выделяются резистентные микроорганизмы (пенициллиноустойчивые *S.pneumoniae*, штаммы *H.influenzae*, продуцирующие β -лактамазы).

Выбор адекватной антибактериальной терапии

для пациентов данной группы особенно актуален, так как неэффективное лечение является фактором, способствующим прогрессивному снижению бронхиальной проходимости и формированию хронического лёгочного сердца. Среди больных отмечается наибольшая частота повторных обращений за медицинской помощью после проведенного лечения, что объясняется сохранением или возобновлением продуктивного кашля и/или одышки.

Продолжительность антибактериальной терапии больных, переносящих обострение ХОБЛ, составляет, как правило, 7–10 дней.

КОНТРОЛИРУЕМАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ

Оксигенотерапия – одно из ключевых направлений комплексного лечения больных с обострением ХОБЛ в условиях стационара. Усугубление гипоксемии представляет наибольшую опасность для жизни таких больных. В то же время оксигенотерапия высокими концентрациями O₂ закономерно ведет к гиперкапнии и ацидозу, что может стать препятствием к проведению этого вида лечения, однако риск острой гипоксемии значительно превышает риск тяжелой гиперкапнии. Таким образом, назначение контролируемой оксигенотерапии должно быть рекомендовано для всех больных с тяжелым обострением ХОБЛ.

Адекватного уровня оксигенации – PaO₂ > 8 кПа (60 мм рт.ст.) или SaO₂ > 90%, как правило, удается быстро достичь при неосложненных обострениях ХОБЛ, в то время как гиперкапния развивается бессимптомно. После начала оксигенотерапии через на-

Таблица 5

Метаанализы, проведенные с целью оценки воздействия НАС на обострения у больных ХОБЛ

Исследование	Результаты
Grandjean, 2002 [22]	23% уменьшение частоты обострений при лечении НАС по сравнению с плацебо
Poole, 2001[23]	29% уменьшение частоты обострений при лечении НАС по сравнению с плацебо
Stey, 2000 [24]	На 50% больше пациентов без обострений На 75% больше пациентов без симптомов NNT=5,8*

* NNT -- numbers needed to treat (в данном случае для предотвращения одного эпизода обострения ХОБЛ потребовался длительный прием НАС в среднем у 5,8 пациентов).

зальные катетеры (скорость потока составляет 1–2 л/мин) или маску Вентури (содержание кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси – 24–28%) газовый состав крови необходимо контролировать через 30–45 мин (адекватность оксигенации, исключение ацидоза, гиперкапнии) [3].

НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

Если после 30–45-минутной ингаляции O_2 больному с острой дыхательной недостаточностью эффективность оксигенотерапии минимальна или отсутствует, следует принимать решение о вспомогательной вентиляции легких. В последнее время особое внимание уделяют неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением. Эффективность этого метода лечения дыхательной недостаточности достигает 80–85% и сопровождается повышением рН, снижением уровня гиперкапнии, уменьшением одышки уже в первые 4 ч лечения, а также снижением длительности госпитального периода лечения [15, 16].

В тех случаях, когда у больного, переносящего тяжелое обострение ХОБЛ (выраженная одышка, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, парадоксальное движение передней брюшной стенки, число дыханий более 35 в 1 мин, гипотензия, шок и др.), неинвазивная вентиляция легких оказывается неэффективной (или недоступной) и $PaO_2 < 40$ мм рт.ст. или $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт.ст., и/или $pH < 7,25$, и/или $PaCO_2 > 60$ мм рт.ст., показана инвазивная вентиляция легких [3, 17].

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Получены многочисленные доказательства того, что отказ от курения и оптимальная бронхолитическая терапия приводят к снижению частоты и степени тяжести обострений ХОБЛ.

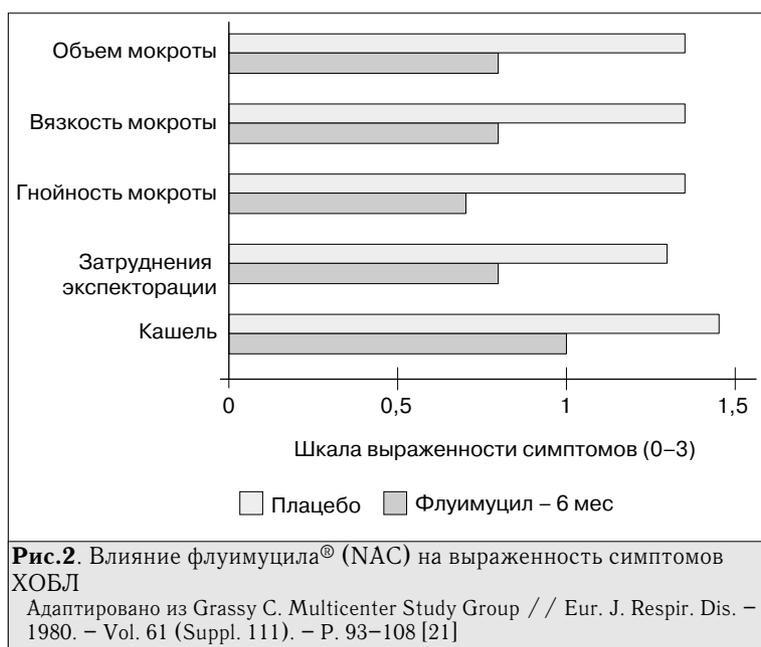
Согласно рекомендациям Комитета советников по иммунизационной практике (ACIP, США) [18, 19] больные ХОБЛ составляют отдельную целевую группу для проведения вакцинации поливалентной пневмококковой и гриппозной вакцинами. Ревакцинации пневмококковой вакциной подлежат пациенты в возрасте ≥ 65 лет, если первая доза вакцины была введена, по крайней мере, 5 лет назад и в тот период они были моложе 65 лет.

Очевидно, что особенности ведения больных ХОБЛ, переносящих обострение заболевания, состоят не только и не столько в рациональной фармакотерапии, сколько в предотвращении развития обострения. С этой целью в течение ряда десятилетий предлагалось использовать

антибиотики, особенно у лиц с частыми обострениями ХОБЛ, однако профилактическое назначение антибиотиков с целью снижения частоты и тяжести обострений хронического бронхита/ХОБЛ остается предметом дискуссии. Показательны результаты недавно проведенного метаанализа, в который было включено 9 исследований с общим числом пациентов 1550 [20]. Все исследования, соответствовавшие критериям включения в метаанализ, проводились до 1970 г. Кроме того, адекватное соблюдение слепого характера исследования (т. е. сокрытие распределения участников исследования в группу антибиотико-профилактики и в контрольную группу) отмечено лишь в 3 из 9 выбранных исследований.

По результатам метаанализа оказалось, что вероятность возникновения обострения хронического бронхита при проведении антибиотикопрофилактики несколько ниже, чем в контрольной группе: относительный риск (ОР) – 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,84–0,99. Установлено также небольшое, но статистически значимое уменьшение общей длительности обострений заболевания в пересчете на одного пациента на один месяц проводимой терапии – на 22% (взвешенная разность средних показателей составила -0,95; 95% ДИ – от 1,89 до -0,01). Соответственно несколько уменьшалась длительность каждого эпизода обострения (взвешенная разность средних была равна -2,08; 95% ДИ = от -4,08 до -0,07).

На основании результатов метаанализа исследователи пришли к заключению, что антибиотикопрофилактика обострений хронического бронхита/ХОБЛ обладает низкой, но статистически достоверной эффективностью, проявляющейся в уменьшении длительности обострений заболевания. Однако в связи с риском возникновения нежелательных лекарственных реакций у пациентов и антибиотикорезистентности возбудителей проведение антибио-



тикопрофилактики хронического бронхита/ХОБЛ не должно являться повседневной практикой.

Сходной точки зрения придерживаются и эксперты GOLD [3], призывая отказаться от профилактического применения антибиотиков у больных ХОБЛ.

В последние годы с целью профилактики обострения ХОБЛ весьма перспективным представляется длительное применение муколитика N-ацетилцистеина (НАС), обладающего одновременно и антиоксидантной активностью.

вязким и адгезивным, что облегчает экспекторацию мокроты и уменьшает кашель (рис. 2) [21]. Способность цистеина уменьшать бактериальную колонизацию слизистой оболочки воздухоносных путей позволяет говорить о спарринг-эффекте НАС (флуимуцила) и антибиотиков, что имеет важное значение при лечении обострений ХОБЛ.

Наряду с прямым муколитическим действием НАС обладает и выраженной антиоксидантной активностью, связанной как с прямым антиоксидантным действием на свободные радикалы, так и с повышением внутриклеточной концентрации глутатиона. Благоприятны последствия этого эффекта – защита антипротеаз (α_1 -антитрипсин и др.) от разрушительного влияния свободных радикалов, появляющихся в большом количестве при развитии оксидативного стресса, и благодаря этому – замедление эластолитической деградации легочной ткани и развития эмфиземы легких.

Именно с антиоксидантной активностью НАС связывают перспективы длительного применения препарата больными ХОБЛ с целью предотвращения обострений заболевания [3], о чем свидетельствуют выполненные метаанализы и результаты недавно опубликованных контролируемых клинических исследований. Установлено, что продолжительный (в течение 3–6 мес) прием НАС в дозе 600 мг/сут сопровождается достоверным уменьшением

Таблица 6

Уменьшение числа дней острого заболевания и использования антибиотиков после шестимесячного лечения НАС*

Изучаемый показатель	Флуимуцил (n=44)	Плацебо (n=47)
Абсолютное число дней обострения	260	739
Число больных, для лечения которых были использованы антибиотики	21	26

* Адаптировано из Rasmussen et al. // Eur. Respir. J. – 1988. – Vol. 1. – P. 351–355 [25].

Муколитическое действие НАС обусловлено наличием в молекуле свободной тиоловой группы (SH), которая «разрывает» дисульфидные связи кислых мукополисахаридов вязкого бронхиального секрета. При этом происходит деполимеризация макромолекул и бронхиальный секрет становится менее

частоты и продолжительности обострений ХОБЛ (табл. 5) [22, 23, 24]. Одновременно получены доказательства того, что длительный прием НАС уменьшает тяжесть обострения заболевания и сокращает число дней антибактериальной терапии (табл. 6) [25].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Siafacas N., Borous D.* Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Management of chronic obstructive pulmonary disease // Ed. D.S.Postma, N.M.Siafacas // Eur. Respir. Mon. – 1998. – Vol. 7. – P. 264–277.
2. *Rodrigues-Roisin R.* Toward a consensus definition of COPD exacerbations // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 20S–22S.
3. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.* Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – NHLBI/WHO Workshop Report. Publication 2701, 2001.
4. *Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B.* et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Eur. Respir. J. – 1995/ – Vol. 8. – P. 1398–1420.
5. *American Thoracic Society.* Standards for the diagnosis and care with chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis. – 1995. – Vol. 152. – P. S77–S120.
6. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS: BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. – 1997. – Vol. 52. – P. S1–S28.
7. *Braun S.R., McKenzie W.N., Copeland C.* et al. A comparison of the effect of ipratropium bromid and albuterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. – 1997. – Vol. 52 (suppl 5). – P. 1–28.
8. *Moayyedi P., Congleton J., Page R.L.* et al. Comparison of nebulized salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. – 1995. – Vol. 50. – P. 834–837.
9. *Shrestha M., O'Brien T., Haddox R.* et al. Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the addition of ipratropium bromide to beta-agonist therapy // Ann. Emerg. Med. – 1991. – Vol. 120. – P. 1206–1209.
10. *O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G.* et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction // Lancet. – 1989. – Vol. I. – P. 1418–1420.
11. *Turner M.O., Patel A., Ginsburg S.* et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction – a meta-analysis // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 1736–1744.
12. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W.* et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204.
13. *Russo R.L., D'Aprile M.* Role of antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Pharmacother. – 2001. – Vol. 35. – P. 576–581.
14. *Niederman M.S.* Antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchitis // Sem. Resp. Infect. – 2000. – Vol. 15. – P. 59–70.
15. *International Consensus Conference in Intensive Care Medicine:* noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 283–291.
16. *Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W.* Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome // Thorax. – 2001. – Vol. 56. – P. 708–712.
17. *Esteban A., Anzueto A., Alia I.* et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. Vol. 161. – P. 1450–1458.
18. *Centers for Disease Control and Prevention.* Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // Mortal. Morbid. Wkly Rep. – 1997. – Vol. 46(R-8). – P. 1–24.
19. *Prevention and Control of Influenza.* Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR April 20. – 2001. – Vol 50 (№ RR4).
20. *Black P., Staykova T., Chacko E.* et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst Rev. – 2003 – (1): CD 004105.
21. *Grassy C. Multicenter Study Group* // Eur. J. Respir. Dis. – 1980. – Vol. 61 (Suppl. 111). – P. 93–108.
22. *Grandjean E.M.* et al. Efficace of oral term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind placebo-controlled clinical trials // Clin. Ther. – 2000. – Vol. 22. – P. 209–221.
23. *Poole P.J., Black P.N.* Oral mucolitik drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review // B.M.J. – 2001. – Vol. 322. – P. 1271–1274.
24. *Stey C., Steurer J., Bachmann S.* et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 16. – P. 253–262.
25. *Rasmussen J.B.* et al. Reduction in day of illness after long term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis // Eur. Respir. J. – 1988. – Vol. 1. – P. 351–355.

SUMMARY

Treatment of chronic obstructive pulmonary disease relapses*A.I. Sinopal'nikov, I.L. Klyachkina*

According to the results of metaanalysis investigators came to the conclusion that antibiotic prophylaxis of chronic bronchitis/COPD relapses renders small, but statistically significant decrease of disease relapses duration. However, treatment is carried out completely individually. For prophylaxis of COPD relapse long application of mucolytic drug N-acetylcysteinum (NAC) may be promising, due to its anti-oxidative activity. The intake of NAC (Fluimucilum) at daily dose 600 mg for 3–6 months was resulted in significant decrease of frequency and duration of COPD relapses.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy, N-acetylcysteinum.

Биорегулирующая терапия – новое направление в современной клинической офтальмологии

И.Б. Максимов, Л.К. Моштова, В.В. Нероев, В.Х. Хавинсон, С.В. Трофимова

(Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения РФ, Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца, Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН)

РЕЗЮМЕ

Тканеспецифичность и избирательность действия пептидных биорегуляторов на структуры глазного яблока позволяют осуществить системный подход к лечению дистрофических, сосудистых заболеваний и травм глаза. Опыт использования пептидных биорегуляторов в офтальмо-логии показал, что они могут применяться как изолированно, так и в сочетании с традиционными методами лечения. Такой подход позволит улучшить результаты лечения, снизить частоту рецидивов и осложнений, увеличить продолжительность ремиссии.

Ключевые слова: офтальмология, пептидные биорегуляторы.

Одними из наиболее важных проблем современной офтальмологии остаются поиск и разработка новых лекарственных средств, которые наряду с микрохирургическим пособием позволяют осуществлять полноценное лечение и реабилитацию при заболеваниях и травмах органа зрения. В последние десятилетия интенсивное развитие получило новое направление клинической медицины – биорегулирующая терапия.

Первые исследования, результаты которых послужили основой создания современной концепции пептидной биорегуляции, выполнили В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон в начале 70-х годов прошлого столетия [18]. Авторы разработали и применили оригинальную методику выделения из гипоталамуса, эпифиза и тимуса пептидов, обладающих иммуномодулирующими, гемостимулирующими, противоопухолевыми и другими биологическими свойствами [19].

В соответствии с предложенной концепцией пептидной биорегуляции сформировалось представление об участии эндогенных пептидных биорегуляторов, получивших общее название «цитомедины», в поддержании структурного и функционального гомеостаза клеточных популяций, которые содержат и продуцируют эти факторы. Биорегулирующую терапию отличает от других современных методов лечения ряд существенных достоинств и в первую очередь патогенетическая обоснованность. При любом

патологическом процессе нарушается регуляция переноса информационных молекул между клетками, что неизбежно приводит к развитию патологии. Таким образом, усиление синтеза регуляторных пептидов в самом организме или введение их извне будет способствовать ликвидации патологического процесса и восстановлению утраченных функций [24].

Пептидные биорегуляторы представляют собой комплексы полипептидов с массой 1000–10000 Да, выделенных из органов и тканей животных. Метод получения этих биорегуляторов исключает возможность присутствия в пептидах жизнеспособных вирусов или функционально-активных протоонкогенов.

Многолетний опыт использования пептидных биорегуляторов в медицинской практике показал их высокую эффективность в различных областях медицины, в том числе в офтальмологии [11, 12]. Пептидные биорегуляторы применяли при бактериальных и вирусных кератоконъюнктивитах, травматических повреждениях различных структур глазного яблока, диабетической ретинопатии, хориоретинитах различной этиологии, миопической болезни, лазерных повреждениях сетчатки, глаукоме, дистрофических заболеваниях сетчатки и сосудистой оболочки, заболеваниях и травмах зрительного нерва различной этиологии [13, 16, 26, 35].

Широкое практическое применение в офтальмологии получили следующие препараты.

Ретиналамин (ретилин) – комплекс пептидов, выделенный из сетчатки животных. Препарат регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции клеточных элементов сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при различной патологии сетчатки, усиливает активность ретинальных макрофагов, оказывает нормализующее влияние на коагуляцию крови.

Фармакологическим государственным комитетом было рекомендовано переименовать ретилин в ретиналамин (выписка из протокола заседания комиссии по инструкциям и Номенклатуре ФГК № 11 от 08.06.98).

Ретиналамин разрешен к медицинскому применению приказом МЗ РФ № 99/212/7 [28, 31].

Кортексин – комплекс пептидов, выделенный из коры головного мозга животных. Препарат регулирует процессы метаболизма в нервной ткани и позволяет осуществлять тонкую регуляцию высшей нервной деятельности через модуляцию метаболизма нейромедиаторов и регуляцию перекисного окисления липидов в нейронах. Кроме того, кортексин адекватно воздействует на волокна зрительного нерва и запускает механизмы саморегуляции в нейронах сетчатки. Кортексин разрешен к медицинскому применению приказом МЗ РФ № 99/136/14 [20, 22, 25].

Тималин – комплекс пептидов, выделенный из тимуса животных. Препарат восстанавливает нарушенную иммунологическую реактивность (регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз), стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшает процессы клеточного метаболизма. Тималин разрешен к медицинскому применению приказом МЗ РФ № 1108 от 10.11.82 [21, 23].

Тимоген – дипептид (Glu – Tgr) – синтетический аналог вещества, выделенного из тимуса. Оказывает регулирующее влияние на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма, стимулирует процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, улучшает клеточный метаболизм. Препарат усиливает процессы дифференцировки лимфоидных клеток, индуцируя экспрессию специфических антигенов на лимфоцитах, и нормализует количество Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношение у больных с различными иммунодефицитными состояниями. Тимоген разрешен к медицинскому применению приказом МЗ РФ № 250 от 19.06.90 [25].

Впервые в мире исследования, касающиеся применения пептидных биорегуляторов в офтальмологии (препаратов тималин и тимоген, разработанных В.Г. Морозовым и В.Х. Хавинсоном в 70-х годах про-

шлого столетия), были проведены на кафедре офтальмологии Военно-медицинской академии еще в начале 80-х годов под руководством В.В. Волкова, при этом экспериментально и клинически было изучено влияние тималина и тимогена на заживление ран роговицы и лечение их последствий [12].

В 1985 г. В.Х. Хавинсон и соавт. из сетчатки молодняка крупного рогатого скота выделили комплекс пептидов, стимулирующих функцию сетчатки, который получил название *ретилин*. Введение этого препарата экспериментальным животным вызывало увеличение почти в 2 раза амплитуды волны «В» электроретинограммы (ЭРГ) [28, 31].

В первых исследованиях по влиянию ретилина на течение экспериментальных ретинопатий изучали влияние препарата в различных концентрациях *in vitro* на показатели иммунитета, агрегационные свойства тромбоцитов и фибринолиз [6]. Под действием ретилина активизировалась стимуляция фибринолитической активности крови, что, по-видимому, объясняется наличием в его составе низкомолекулярного активатора плазминогена. Кроме того, ретилин проявил иммуномодулирующее действие: под его влиянием значительно увеличивалась экспрессия рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, повышалась фагоцитарная активность нейтрофилов. Препарат оказал также выраженное терапевтическое действие на модели токсической дистрофии сетчатки, вызванной введением 3% раствора йодида калия, что проявлялось уменьшением размеров дистрофических очагов, отека сетчатки и подтверждалось гистологическими исследованиями [6].

В те же годы рядом авторов изучалось влияние ретилина на процессы регенерации нейрорецепторного аппарата глаза [29]. Эксперименты проводили на крысах линии Campbell, особенностью которых являлось развитие с 20-го дня жизни генетически обусловленной пигментной дегенерации сетчатки. Полученные данные свидетельствовали о высокой способности препарата тормозить развитие генетически обусловленной пигментной дегенерации сетчатки, оказывать выраженное положительное влияние на процессы регенерации нейрорецепторного аппарата и восстанавливать его функцию.

Комплексные экспериментальные и клинические исследования были проведены по изучению эффективности пептидных биорегуляторов – тималина, тимогена, ретилина и кортексина – в сочетании с микрохирургическим лечением травм роговицы, хрусталика, сетчатки и зрительного нерва [14, 15], оригинальные экспериментальные модели повреждений которых были созданы авторами [12, 15]. Результаты экспериментальных исследований показали, что применение тималина и тимогена в 1,5–2 раза ускоряет восстановление целостности поврежденных эпителиального, стромального и эндотелиального

слоев роговицы. Как было установлено при кератомпедансометрии, спектрофлуориметрии и ферментометрии, это происходит за счет мембраностабилизирующего действия пептидных препаратов на поврежденные клеточные структуры роговицы [15].

При сквозных ранениях роговицы пептидные биорегуляторы, помимо ускорения репаративной регенерации, в 1,8 раза увеличивали прочность формирующегося роговичного рубца, усиливали функцию местного иммунитета (по данным лизосомально-катионного теста в 2,2–2,5 раза) и способствовали формированию незначительного по интенсивности помутнения роговицы.

Применение ретинаина при экспериментальном лазерном повреждении сетчатки, а также при токсической дистрофии, вызванной моноiodуксусной кислотой, позволило у 78,4% экспериментальных животных получить лечебный эффект, проявлявшийся в ускорении в 2–2,5 раза (по сравнению с контролем) покрытия дефекта сетчатки клетками пигментного эпителия, предотвращении дальнейшего развития патологического процесса, а также снижении (по данным электроретинографии) степени угнетения функционального состояния сетчатки [13, 14, 15].

Нормализующее влияние оказывал ретиналамин на течение экспериментальных тромбозов вен сетчатки, вызванных введением тромбина [37]. При гистологическом исследовании в глазах животных контрольной группы были выявлены грубые патологические изменения: обширные плазмо- и геморрагии, во внутреннем зернистом слое – фрагментация ассоциативных нейронов, обширные очаги некроза, захватывающие все слои сетчатки, отслойка сетчатки на большом протяжении. При использовании ретиналамина гистологическая картина была более благоприятной: отек сетчатки наблюдался только в наружных слоях, геморрагии практически отсутствовали, массивные очаги некроза не регистрировались, лишь единичные нейроны подвергались разрушению.

Антикоагулянтная и антиагрегантная активность ретиналамина использовалась в комплексном лечении пациентов с тромбозами центральной вены сетчатки [36]. При этом был отмечен выраженный клинический эффект препарата. Ретиналамин способствовал нормализации фибринолитической активности слезы, что позволяло говорить о снижении вероятности риска ретромбоза, рассасывании геморрагий, исчезновении отека сетчатки, повышении остроты зрения.

В период 1991–1994 гг. в клинике офтальмологии Военно-медицинской академии лечение ретиналамином получили более 250 человек, страдающих центральной инволюционной хронической дистрофией сетчатки – ЦИХДС [7, 8]. Критериями оценки эффективности лечения препаратом явились результаты визоконтрастометрии, множественной цент-

ральной статической периметрии, флюоресцеиновой ангиографии глазного дна, биомикроофтальмоскопии. Установлено, что ретиналамин наиболее эффективен при предисциформной стадии ЦИХДС, неэкссудативных формах и при заболеваниях с преимущественными изменениями в пигментном эпителии сетчатки.

Эффективность ретиналамина выявлена у пациентов, страдающих пигментной периферической абитрофией сетчатки [1]. В результате применения препарата отмечена положительная лечебная динамика, проявлявшаяся в повышении остроты зрения, расширении периферических границ полей зрения, уменьшении или исчезновении скотом, повышении порогов световой чувствительности, улучшении цветоощущения и электрофизиологических показателей. С увеличением числа курсов лечения препаратом положительный эффект усиливался. Кроме того, назначение ретиналамина оказывало неспецифическое влияние на иммунный статус пациентов, при этом уменьшалось число В-лимфоцитов и Т-супрессоров и увеличивалось количество Т-хелперов [3, 4].

Ретиналамин оказался наиболее эффективным из известных лекарственных препаратов при реабилитации пациентов с отслойкой сетчатки в послеоперационном периоде [17]. Его применение позволило стабилизировать и поддерживать электрофизиологические показатели сетчатки на определенном уровне в течение всего срока наблюдения за пациентами, при этом значительно улучшались показатели визометрии и визоконтрастометрии.

Выраженный клинический эффект ретиналамина был также получен у пациентов с гиперкоагуляцией сетчатки на фоне лазерного ожога [14], когда при нормализации офтальмоскопической картины глазного дна было отмечено повышение электрической чувствительности сетчатки с восстановлением ее электрофизиологических показателей.

Тималин и тимоген, обладающие выраженным иммуномодулирующим действием, применяли для лечения офтальмогерпеса [9, 24]. Включение этих препаратов в комплекс медикаментозного лечения на ранних стадиях посттравматического процесса при повреждениях глазного яблока существенно повышало эффективность проводимой терапии, что позволило рассматривать раннюю иммунокоррекцию при прободных ранениях глазного яблока как эффективную профилактику хронического воспалительного процесса, протекающего в форме посттравматического увеита [5, 10]. Эти данные полностью коррелировали с исследованиями предоперационной иммунокоррекции для преодоления иммунологических противопоказаний к проведению кератопластики. При этом иммунологические тесты с использованием тималина и тимогена позволили еще до операции более чем в 80% случаев предсказать ее исход [15].

Довольно часто при тяжелых, особенно огнестрельных, повреждениях глазного яблока, несмотря на полное восстановление анатомической целостности травмированных структур, исход комплексного лечения зависит от функционального восстановления нейрорецепторного аппарата глаза и прежде всего сетчатки. В этих случаях комплексное применение пептидных биорегуляторов – ретиналамина, тималина, кортексина – в сочетании с микрохирургическим лечением позволяет в большинстве клинических наблюдений оказать органосохранное действие на глазное яблоко, а в 64,6% случаев даже повысить зрительные функции [15, 16].

Выраженный клинический эффект, проявляющийся в повышении электрической чувствительности сетчатки и снижении порогов восприятия зрительного нерва, отмечен также при использовании ретиналамина и кортексина при частичной атрофии зрительного нерва различного генеза в сочетании с дистрофией сетчатки [16, 17].

Комплексное применение пептидных биорегуляторов – ретиналамина, эпиталямина, кортексина – у пациентов с диабетической ангиоретинопатией позволило достичь положительного клинического эффекта более чем в 90% наблюдений [27, 32]. При этом регулярное использование указанных препаратов приостанавливает прогрессирование патологических изменений [33]. Кроме того, удается повысить зрительные функции за счет стимулирования

функциональной активности сетчатки и улучшения (по данным флюоресцеиновой ангиографии, электрофизиологических показателей) ретинального кровотока, нормализовать углеводный обмен и иммунный статус пациентов [36, 39]. Изолированное применение ретиналамина для лечения диабетической ангиоретинопатии у 72% пациентов повышало остроту зрения, более чем в 50% наблюдений улучшало показатели фотостресс-теста и было эффективным при всех формах диабета [2].

Тканеспецифичность и избирательность действия пептидных биорегуляторов на морфофункциональные структуры глазного яблока – роговицу, хрусталик, сосудистую оболочку и зрительный нерв – при изолированном и комплексном применении позволяют осуществить системный подход к лечению дистрофических, сосудистых заболеваний и травм глаза. Многолетний опыт использования пептидных биорегуляторов в офтальмологии показал высокую лечебную эффективность препаратов этого класса при различных заболеваниях и повреждениях глазного яблока [13, 15, 17, 34, 35]. Важно отметить, что в одних случаях пептидные биорегуляторы, являясь препаратами выбора, могут использоваться изолированно, а в других – должны применяться на фоне традиционного лечения. Данный подход несомненно позволит улучшить результаты лечения, снизить частоту рецидивов и осложнений, а также увеличить продолжительность ремиссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева Л.А. Применение ретилина для лечения пигментной периферической абитрофии сетчатки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1992. – 20с.
2. Гармаева А.Ш. Применение ретилина для лечения диабетической ретинопатии // Регуляторные пептиды в норме и патологии (цитомедины): Сб. науч. работ Читинск. гос. мед. ин-та. – Чита, 1991. – С.72–73.
3. Даниличев В.Ф., Васильева Л.А., Пасхина М.Н. Влияние ретилина на лабораторные показатели у больных с тапеторетинальными абитрофиями // Применение современных лекарственных препаратов и медицинской техники на крупных промышленных предприятиях: Тез. докл. научн. конф. – Ленинград – Тольятти, 1991. – С. 17.
4. Даниличев В.Ф., Васильева Л.А. Терапия препаратом сетчатки при пигментной периферической абитрофии сетчатки // Пептидные биорегуляторы-цитомедины: Симпозиум / Воен.-мед. акад. им. С.М.Кирова. – СПб, 1992. – С.49.
5. Даниличев В.Ф., Максимов И.Б. Травмы и заболевания глаз: применение ферментов и пептидных биорегуляторов. - Мн.: Наука і тэхніка, 1994. – 223с.
6. Днепровская А.И., Харинцева С.В. Влияние пептидов из сетчатки глаз на состояние гемостаза, иммунитета и течение экспериментальных ретинопатий // Цитомедины: Сб. науч. трудов Читинск. гос. мед. ин-та. – Чита, 1988. – С. 35–36.
7. Журавлева Л.В. Препарат сетчатки в лечении централь-

- ных инволюционных дистрофий сетчатки // Пептидные биорегуляторы-цитомедины: Симпозиум / Воен.-мед. акад. им. С.М.Кирова. – СПб, 1992. – С. 60–61.
8. Журавлева Л.В. Новые биорегуляторы в лечении центральных инволюционных дистрофий сетчатки // Вопросы офтальмологии: Тез. докл. Всерос. конф. по офтальмологии. – Самара, 1994. – С.49–50.
9. Каспаров А.А., Войцеховская А.А., Ульянова Т.Ю. и др. Способ профилактического лечения больных с часто рецидивирующим офтальмогерпесом: А.с. 1398863 СССР, МКИ А 61 F 9/00. – № 3988672,28-14; Заяв.23.12.85; Опубл. 30.05.88.
10. Зозуля Т.А., Максимов И.Б. Применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении огнестрельных повреждений глаз // Актуальные проблемы военной и экстремальной: Сб. науч. работ. – Москва, 1997. – С. 57–58.
11. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины (25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований). – СПб: Наука, 1998. – 310с.
12. Максимов И.Б. Стимуляция заживления ран роговицы и лечение их последствий // Автореф. дис канд. мед. наук. – Л., 1988. – 239.
13. Максимов И.Б. Перспективы применения цитомеднов в офтальмологии // Регуляторные пептиды в норме и патологии (цитомедины): Сб. науч. работ Читинск. гос. мед. ин-та. – Чита, 1991. – С.81–82.
14. Максимов И.Б., Нестеренко О.Н. Влияние препаратов сетчатки и мозга на электрофизиологические показатели сетчатки и зрительного нерва при их повреждении

- ях и заболеваниях // Пептидные биорегуляторы – цитомедины: Симпозиум. – Воен. мед. академия им. С.М. Кирова. – СПб., 1992. – С.95–96.
15. Максимов И.Б. Комплексная пептидная коррекция при микрохирургическом лечении травм глаз и их последствий: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1996. – 40 с.
 16. Максимов И.Б. Состояние и перспективы использования пептидных биорегуляторов в офтальмологии // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма: Симпозиум. – СПб, 1996. – С.55–56.
 17. Максимов И.Б., Игнатъев С.А., Зозуля Т.А. Эффективность пептидных биорегуляторов при лечении травм сетчатки, зрительного нерва и их последствий // Актуальные проблемы военной и экстремальной медицины: Сб. науч. работ. – М., 1997. – С. 58–59.
 18. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние веществ, выделенных из гипоталамуса, на иммуногенез и морфологический состав крови // Эксперим. хир. и анестезиол. – 1973. – № 1. – С. 34–38.
 19. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомедины // Успехи соврем. биол. – 1983. – Т. 96, вып. 3(6). – С.339–352.
 20. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Гречко А.Т. и др. Способ получения препарата, обладающего восстанавливающей активностью при нарушении функции головного мозга: А.с. 1298979 СССР, МКИ А 61 К 35/30, 37/02. – № 3808371/28-14; Заяв. 01.11.84; Оpubл. 03.12.91. [Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.].
 21. Morozov V.G. Khavinson V.K. Thymus-glad preparation and method for producing same: Пат. 5 070 076 США, МКИ А 61 К 37/02 – № 437,283; Заяв. 15.11.89; Оpubл. 03.12.91.
 22. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Гречко А.Т. Способ получения препарата, обладающего восстанавливающей активностью при нарушении функции головного мозга: Пат. 1298979 Рос. Федерация, МКИ А 61 К 35/30; А 61 К 37/02. – № 3808371/28-14; Заяв. 01.11.84; Зарегистр. 16.02.93.
 23. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Сидорова Н.Д. и др. Способ получения иммуностимулятора из тимуса: Пат. 1112606 Рос. Федерация, МКИ А 61 К 37/02; А 61 К 37/24. – № 3429352/28-13; Заяв. 27.04.82; Зарегистр. 30.11.94.
 24. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). – СПб: Наука, 1996. – 74 с.
 25. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Чайка О.В., Семенова В.И. Способ получения из животного сырья комплекса биологически активных полипептидов, нормализующих функции головного мозга, фармакологическая композиция и ее применение: Пат. 2104702 Рос. Федерации МКИ. № 96119997/14; Заяв. 16.10.96; Оpubл. 20.02.98.
 26. Применение пептидных биорегуляторов при заболеваниях и травмах глаз: Метод. рекомендации / Под ред. И.Б. Максимова и В.Х. Хавинсона – М., 1998. – 14с.
 27. Трофимова С.В. Применение пептидных биорегуляторов при лечении диабетической ретинопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1999. – 20 с.
 28. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Сидорова Н.Д. и др. Способ получения вещества, стимулирующего функцию сетчатки глаза: А. С 1436305 СССР, МКИ А 61 К 35/44. – № 3899333/28 – 14; Заяв. 21.05.85; Зарегистр. 08.07.88.
 29. Хавинсон В.Х., Разумовский М.И., Балашов Н.В. и др. Влияние пептидов сетчатки на регенерацию нейрорецепторного аппарата глаза // Реактивность и регенерация тканей. – Л., 1990. – С. 15.
 30. Хавинсон В.Х., Максимов И.Б. Применение ретилина для лечения заболеваний сетчатки глаз // Воен.-мед. журн. – 1994. – № 7. – С.62.
 31. Хавинсон В.Х., Серый С.В., Кожемякин А.Л., Валиев Р.И. Средство, восстанавливающее функцию сетчатой оболочки глаза: Пат. 2073518 Рос. Федерации, МКИ. – № 93030389/14; Заяв. 17.06.93; Оpubл. 20.02.97.
 32. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В., Хокканен В.М. Предварительные результаты применения пептидных биорегуляторов у больных диабетической ретинопатией // Офтальмол. журн. – 1998. – № 5. – С. 393–398.
 33. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Случай успешного тринадцатилетнего применения пептидных биорегуляторов у пациентки с диабетической ретинопатией // Офтальмол. журн. – 1999. – № 1 – С. 21–23.
 34. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Применение пептидных биорегуляторов в офтальмологии // Вестн. офтальмол. – М. – 1999. – № 5, Т. 115. – С.42–44.
 35. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. – СПб., 2000. – 46 с.
 36. Харинцева С.В. Применение ретилина при лечении тромбозов центральной вены сетчатки // Цитомедины: Сб. науч. трудов. Вып. второй. – Чита, Читин. гос. мед. ин-т, 1991. – С. 90.
 37. Харинцева С.В. Влияние ретилина на течение экспериментальных тромбозов сосудов конъюнктивы и сетчатой оболочки // Регуляторные пептиды в норме и патологии (цитомедины): Сб. науч. работ. – Чита, Читин. мед. академия, 1996. – С.28–30.

SUMMARY

Bioregulation therapy - new trend in a modern clinical ophthalmology

I.B. Maximov, L.K. Moshetova, V.V. Neroyev, V.Kh. Khavinson, S.V. Trofimova

Tissue-specific and selective effect of peptide bioregulators on the eyeball structures allow to carry out a system approach to the treatment of dystrophic, vascular diseases and traumas of the eye. The experience of peptide bioregulators application in ophthalmology shows, that these medications can be used both as monotherapy, and in combination to traditional treatment methods. Such approach, will allow to improve results of treatment, to decrease frequency of relapses and complications, and to increase a remission duration.

Keywords: ophthalmology, peptide bioregulators.

Особенности липидного профиля у женщин в период постменопаузы, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

А.И. Мартынов, Е.Ю. Майчук, С.В. Юренева, О.А. Василевицкая

(Московский государственный медико-стоматологический университет,
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН)

РЕЗЮМЕ

У женщин с наступлением менопаузы значительно повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это связывают с утратой кардиопротективного влияния эстрогенов и формированием так называемого менопаузального метаболического синдрома, включающего изменения обмена липидов и липопротеинов, инсулина и углеводов, а также гемостаза и фибринолиза. Одновременное выключение функции яичников у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии вызывает раннее развитие отсроченных климактерических расстройств, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний. Назначение заместительной гормональной терапии уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: женщины, факторы риска ИБС, менопауза, липиды, постовариэктомиический синдром.

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – главная причина смерти людей среднего и пожилого возраста в развитых странах [20,41]. В России смертность от заболеваний ССС составляет 52% среди мужчин и 63% женщин; в большинстве случаев она связана с осложнениями ишемической болезни сердца (ИБС).

Смертность от ИБС растет с увеличением возраста у пациентов обоих полов, однако если соотношение этого показателя у мужчин и женщин в возрасте 35–44 лет 5:1, то в возрасте старше 75 лет – только 1,5:1 [15]. В среднем ИБС у женщин развивается на 7–10 лет позже, чем у мужчин [38].

У каждой 50-летней женщины риск развития ИБС составляет 46% и риск смерти от нее – 36% [31]. Одна из 4 женщин в возрасте 60 лет и старше предположительно умрет от ИБС [15]. Прогноз заболеваний ССС у женщин хуже по сравнению с мужчинами: больше женщин умирает от первого инфаркта миокарда, а также в течение первого года жизни после инфаркта [41]. Кроме того, с 1960 г. уровень смертности от ИБС у женщин снизился в значительно меньшей степени, чем у мужчин (соответственно на 20 и 30%) [41].

Несмотря на это, в течение многих лет женщи-

ны исключались из исследований заболеваний ССС. Вероятно, это было обусловлено большей распространенностью некоронарогенных болей в сердце, а также сложностями, связанными с меньшей чувствительностью и специфичностью традиционно применяемых методов диагностики ИБС у лиц женского пола [36]. Точку зрения о меньшей распространенности и более благоприятном течении ИБС у женщин по сравнению с мужчинами подтвердили данные Фремингемского исследования [26]. Такие результаты могут быть объяснены низкой частотой использования коронарографии у женщин и как следствие – включением в группу ИБС пациенток с некоронарогенным происхождением болей. В то же время при повторном анализе данных Фремингемского исследования прогноз у женщин, перенесших инфаркт миокарда, был хуже, чем у мужчин [36].

В последние годы все большее внимание уделяется зависимым от пола различиям заболеваний ССС. Установлено, что только у 50% женщин ИБС связана с предшествующим наличием «классических» факторов риска. Вместе с тем у значительного числа женщин обнаруживаются атеросклеротические изменения сосудов в отсутствие клинических проявле-

ний ИБС [15]. Как показали результаты продолжающегося Фремингемского исследования, у $2/3$ женщин, внезапно умерших от ИБС, клинические симптомы заболевания отсутствовали. Все это диктует необходимость выработки других подходов к оценке риска развития атеросклероза у женщин.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖЕНЩИН

По данным когортных исследований, большая часть метаболических факторов риска ИБС – общая для мужчин и женщин [11]. Однако у женщин чаще встречаются дислипидемия и сахарный диабет, а повышенный уровень холестерина (Хс) в большей, чем у мужчин, степени увеличивает риск заболеваний периферических сосудов. У женщин большее прогностическое значение имеют снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс ЛВП) и повышение триглицеридов (ТГ) [7]. Регрессивный анализ четырех проспективных исследований [17] показал, что взаимосвязь между уровнем Хс ЛВП и ИБС у женщин более выражена, чем у мужчин. Повышение уровня Хс ЛВП на 1 мг/дл сопровождалось снижением риска ИБС у мужчин на 2%, а у женщин – на 3%. По данным Фремингемского исследования, несмотря на более низкий по сравнению с мужчинами уровень ТГ, у женщин коэффициент регрессии между этим показателем и риском развития ИБС был в 5 раз больше, чем у мужчин [26]. Отмечена также значимая связь изменений содержания в крови ТГ и ЛВП с факторами стиля жизни, такими как ожирение, стресс, употребление алкоголя [31].

Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛНП) как предиктора ИБС менее важен у молодых женщин, но в более старшей возрастной группе аналогичен таковому у мужчин и является значимым фактором риска заболеваний ССС, в частности инфаркта миокарда [42].

В ряде исследований показано, что у женщин переход от благоприятных метаболических показателей к неблагоприятным связан не с возрастом, а именно с угасанием функции яичников [27,33]. Это позволяет считать менопаузу уникальным «женским» фактором риска заболеваний ССС.

МЕНОПАУЗА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Процесс угасания функции яичников в организме женщины сопровождается рядом изменений, способствующих развитию заболеваний ССС. Условно эти изменения могут быть разделены на две группы:

- метаболические, включающие изменения обмена липидов и липопротеинов, инсулина и углеводов, а также гемостаза и фибринолиза;

- неметаболические изменения, к которым относятся дисфункция эндотелиальных клеток, изменения функции сердца, гемодинамики и прочие механизмы [3].

Результаты крупных исследований показали, что на метаболизм липидов отрицательное влияние оказывает не возраст, а именно менопауза [27, 33]. В ряде исследований выявлено, что у женщин в периоды пре- и перименопаузы показатели липидного обмена более благоприятные, чем в постменопаузе [27, 39]. Наиболее выраженные изменения показателей липидного обмена, способствующие развитию атеросклероза, начинаются в среднем за 3 года до естественной менопаузы и продолжаются в течение 1 года после её наступления. В более поздний период (от 1 года до 3–5 лет после менопаузы) дальнейших значимых ухудшений показателей липидного обмена в большинстве случаев не отмечается.

Неблагоприятное изменение липидного профиля у женщин после наступления менопаузы подтверждено в большом количестве исследований. До перименопаузы уровень общего Хс и Хс ЛНП у женщин ниже, чем у мужчин, а в период постменопаузы наблюдается обратное соотношение [31]. Увеличение содержания общего холестерина на 10% происходит преимущественно за счет повышения уровня Хс ЛНП (приблизительно на 25%), а также холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеина (а) – ЛП(а) [21]. Кроме того, отмечаются активизация процессов окисления Хс ЛНП и увеличение процентного содержания наиболее мелких плотных частиц ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью [16]. Несколькими позже начинает снижаться содержание Хс ЛВП, в частности фракции ЛВП₂ [34], но эти изменения по сравнению с таковыми Хс ЛНП менее существенны. Повышение Хс ЛНП в период постменопаузы может быть вызвано понижением активности рецепторов к ЛНП [31]. Вместе с тем при уменьшении концентрации эстрогенов снижается активность липазы печени, что приводит к уменьшению уровня Хс ЛВП.

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Гипоэстрогения, возникающая после естественной или хирургической менопаузы, играет роль пускового фактора в развитии комплекса взаимосвязанных нарушений, объединяемых понятием «менопаузальный метаболический синдром» [3,16], который включает повышение общего Хс и Хс ЛНП, ЛП(а), ТГ, снижение скорости выведения ТГ, уменьшение концентрации Хс ЛВП, повышение количества малых плотных ЛНП, повышение инсулинорезистентности, снижение секреции инсулина в поджелудочной железе и скорости его выведения, наруше-

ние сосудистой функции, висцеральное ожирение, повышение уровня фибриногена, повышение артериального давления (АД). По мнению R. M. Krauss [25], в основе этой «запутанной сети» метаболических нарушений лежит инсулинорезистентность, которая может служить пусковым механизмом различных нарушений, включающих изменения артериальной стенки, влияющие на ее эластичность, и повышение АД, вызывать изменения системы свертывания крови и липидного обмена.

Влияние инсулинорезистентности на метаболизм липидов многообразно и затрагивает различные его звенья. Инсулинорезистентность повышает активность печеночной липазы, стимулирующей катаболизм ЛВП. Высокий уровень инсулина вызывает увеличение синтеза богатых триглицеридами липопротеинов в печени и снижает активность липопротеинлипазы (ЛПЛ), что приводит к замедлению элиминации ЛОНП, повышению уровня ТГ и накоплению атерогенных ремнантных частиц. Кроме того, нарастает относительное количество более плотных малых частиц ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью [24]. Эти изменения показывают, что инсулинорезистентность вызывает изменения липидного профиля, способствующие повышению риска развития заболеваний ССС.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА

Хирургическая менопауза занимает особое место среди эстрогендефицитных состояний. Билатеральная овариэктомия с гистерэктомией вызывают одномоментное тотальное выключение функции яичников. Изменения, происходящие в организме женщины после такой операции, значительно отличаются от постепенного снижения концентрации половых стероидов в процессе старения организма [29]. Развивающиеся ранние и поздние (отсроченные) климактерические расстройства имеют более тяжелое течение по сравнению с таковыми при естественной менопаузе и объединены термином «постовариэктомиический синдром» [4]. Этот синдром, развивающийся в репродуктивном периоде у женщин после оперативного вмешательства, может служить моделью для изучения действия на организм именно дефицита половых гормонов, а не тех изменений, которые сопровождают возрастное угасание функции яичников в период естественной перименопаузы.

ПОСТОВАРИЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Для постовариэктомиического синдрома характерно развитие нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений [4]. Уже в раннем постоперационном периоде у

72,3–89,6% пациенток возникают приливы жара с обильным потоотделением [23], являющиеся наиболее ранними и специфичными симптомами выключения функции яичников. В первые недели после оперативного вмешательства у 42–68% пациенток [23] появляются головные боли, головокружение, сердцебиение, общая слабость, парестезии и быстрая утомляемость, а также психоэмоциональные нарушения – раздражительность, эмоциональная лабильность, нарушения сна [32].

Развитие синдрома постовариэктомии отмечается у 60–80% оперированных пациенток [23, 32]. В 60% случаев имеет место тяжелое течение этого синдрома, в 26% – среднетяжелое, в 14% – легкое течение. У 25% женщин выраженные проявления синдрома постовариэктомии приводят к стойкому нарушению трудоспособности [23]. К отсроченным последствиям тотальной овариэктомии относятся изменения в ССС и костной системе.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ССС

Наиболее ярким доказательством влияния половых гормонов на ССС является значительное повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний после менопаузы, как естественной, так и хирургически вызванной [6]. Повышение сердечно-сосудистого риска у женщин после двусторонней овариэктомии было более значительным, чем после естественной менопаузы или односторонней овариэктомии [29]. Результаты проспективного когортного исследования Nurses' Health Study показали двукратное повышение риска ИБС у женщин, перенесших тотальную овариэктомию с гистерэктомией и не принимавших заместительную гормональную терапию (ЗГТ), по сравнению с таковым у женщин с естественной менопаузой [10].

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

D. Eichhorn и соавт. [12] при исследовании изменений метаболизма липидов в течение первого года после билатеральной овариэктомии выделили 3 фазы: 1-я – до 2 нед после операции – характеризуется уменьшением общего Хс, апобелков AI и AII и повышением ТГ, что, вероятно, в большей степени связано с действием на организм операционной травмы, а не с дефицитом эстрогенов; во 2-й фазе – 6–18 нед после операции – повышается уровень апобелков AI, AII, CII и CIII; 3-я фаза – после 18 нед – аналогична естественной менопаузе и характеризуется значительным повышением общего Хс, аполипопротеина В (apoB) и незначительным временным повышением апобелков AI и AII, в то время как неблагопри-

ятные изменения общего Хс и апоВ сохранялись до конца периода наблюдения (1 год после операции). По данным других авторов, неблагоприятные изменения липидного профиля, такие, как повышение общего Хс, Хс ЛНП и апоВ, наблюдаются уже в первый месяц после тотальной овариэктомии даже у женщин с исходно нормальным уровнем этих показателей [1, 14].

Аналогичные неблагоприятные изменения метаболизма липидов – повышение общего Хс, Хс ЛНП, апоВ и ЛП(а) – у женщин после билатеральной овариэктомии были выявлены и в других исследованиях [8, 29]: также отмечались увеличение концентрации малых наиболее плотных частиц ЛНП, повышение уровня ТГ плазмы, снижение активности ЛПЛ и повышение активности лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) [40]. Последнее может отражать повышенный захват свободного Хс липопротеинами высокой плотности, что, вероятно, связано с увеличением накопления Хс в ЛНП. Изменений активности печеночной липазы не выявлено. Некоторыми авторами отмечено снижение уровня ЛВП, в частности ЛВП₂, после билатеральной овариэктомии [13], в других работах таких изменений не установлено [35]. Следует отметить, однако, что исследования, в которых изменения показателей метаболизма липидов после операции изучались дольше 18 мес, единичны, а их результаты противоречивы.

ЗГТ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ОВАРИЭКТОМИИ

Для коррекции нарушений, возникающих после тотальной овариэктомии, наиболее патогенетически обоснованным является применение ЗГТ. В настоящее время для этой цели рекомендуют использование только натуральных гормонов либо их аналогов в дозах, достаточных для лечения ранних симптомов и профилактики отдаленных последствий [4]. Выбор препарата зависит от причины оперативного вмешательства, возраста, наличия факторов риска, особенностей клинического течения, результатов инструментального исследования. ЗГТ облегчает процесс адаптации организма женщины к остро возникшему дефициту эстрогенов и может предотвращать развитие постовариэктомического синдрома. Считается, что ЗГТ следует начинать в ранние сроки после оперативного вмешательства. Минимальный срок назначения ЗГТ составляет 5–7 лет. Вопрос об оптимальной продолжительности ЗГТ остается спорным.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭСТРОГЕНОВ НА ОБМЕН ЛИПИДОВ

Влияние эстрогенов на метаболизм липидов зависит от способа, режима приема и типа препарата.

Обобщая данные литературы, можно выделить следующие механизмы действия эстрогенов на липиды.

Эстрогены увеличивают количество печеночных рецепторов к ЛНП, что приводит к повышению клиренса ЛНП и ускорению превращения Хс в желчные кислоты, а в итоге – к снижению Хс ЛНП в плазме.

В профилактике развития атеросклероза у женщин в постменопаузе немаловажную роль может играть уменьшение способности к окислению ЛНП под действием эстрогенов [7]. В частности, установлено, что эстрадиол угнетает окисление ЛНП и уменьшает образование липидных оксидов. Благодаря способности стимулировать регенерацию циркулирующих антиоксидантов (токоферола и β -каротина) и сохранять их внутри частиц ЛНП, а также собственным антиоксидантным свойствам эстрогены предотвращают развитие нарушений эндотелийнезависимой вазодилатации, возникающей под действием окисленных частиц ЛНП [22].

Под влиянием эстрогенов в ЛНП отмечается более выраженное снижение содержания Хс, чем апоВ, что приводит к изменению качественного состава и уменьшению размера ЛНП [2]. В то же время считается, что мелкие плотные частицы ЛНП более атерогенны, так как легче проникают в клетки и окисляются. Возможным объяснением этого противоречия могут служить следующие гипотезы:

- действие эстрогенов на ЛВП и эндотелий доминирует над их воздействием на структуру ЛНП;
- мелкие плотные ЛНП, образующиеся под влиянием эстрогенов, обладают измененными свойствами и менее атерогенны;
- антиоксидантные свойства эстрогенов «нивелируют» повышенную окисляемость образующихся мелких ЛНП.

Эстрогены вызывают также снижение в плазме уровня ЛП(а) [28] – доказанного фактора риска атеросклероза. При сравнении гиполипидемических эффектов ЗГТ и симвастатина было выявлено снижение на 27% уровня ЛП(а) на фоне приема ЗГТ, в то время как диета, физические упражнения и большинство гиполипидемических препаратов не оказывали влияния на этот показатель [30].

Эстрогены повышают скорость удаления потенциально атерогенных остатков ЛОНП –ремнантов [2]. Действие эстрогенов на уровень ТГ зависит от пути поступления этих гормонов в организм. Необходимо отметить, что повышенный уровень ТГ может отражать как увеличение концентрации атерогенных частиц – ремнантов ЛПП, так и количественное увеличение ТГ в ЛОНП, не влияющее на риск развития атеросклероза [5].

Пероральный прием эстрогенов способствует накоплению в печени высокой концентрации этих гормонов в результате так называемого эффекта первичного прохождения через печень. Это приводит к

15–20% повышению уровня ТГ в крови преимущественно за счет увеличения синтеза богатых триглицеридами ЛОНП [33].

Трансдермальное применение эстрогенов более физиологично и не увеличивает уровень ТГ, более того, в некоторых исследованиях отмечалось снижение уровня ТГ приблизительно на 15% [9].

Эстрогены стимулируют синтез апоАI и подавляют активность печеночной липазы [37], превращающей ЛВП₂ в ЛВП₃. В результате снижается катаболизм ЛВП и повышается их концентрация на 10–15% [7], а также увеличивается относительное содержание фракции ЛВП₂ в плазме.

ВЛИЯНИЕ ГЕСТАГЕНОВ НА ОБМЕН ЛИПИДОВ

Включение в терапию гестагенов необходимо у женщин с интактной маткой и у пациенток с эндометриозом. Исследования последних лет показали, что гестагенный компонент в ЗГТ не только защищает от гиперплазии эндометрия, но также влияет на некоторые эффекты эстрогенов и обладает собственным психотропным действием [18].

Многие гестагены оказывают антиэстрогенное действие, вызывая снижение количества эстрогеновых рецепторов в органах-мишенях и ингибируя действие эстрогенов на молекулярном уровне. Пероральные гестагены могут препятствовать эстроген-зависимую синтезу апопротеинов в печени, умень-

шая благоприятное влияние эстрогенов на уровень ЛВП [18], и снижать уровень ТГ.

Лишенные андрогенных свойств производные прогестерона не обладают андрогенной активностью, но и не обеспечивают достаточную защиту эндометрия. В связи с этим в настоящее время разрабатываются новые препараты, сочетающие свойства различных групп [19].

Таким образом, в последние годы внимание ученых привлекает проблема заболеваний ССС у женщин. Особенности этих заболеваний у женщин репродуктивного возраста, перенесших двустороннюю овариэктомию, мало изучены. Вместе с тем количество таких пациенток в последние годы увеличивается, а средний возраст оперированных больных снижается. В большинстве работ по изучению заболеваний ССС у пациенток после овариэктомии, проведенных в Европе и США, группы пациенток малочисленны, а период наблюдения не превышает 18 мес. Результаты подобных исследований, выполненных в Японии, Китае и Северной Корее, не могут быть отнесены к европейским женщинам из-за возможных генетических и национальных отличий, связанных с особенностями питания и стиля жизни. Кроме того, необходимы уточнение показаний к различным комбинациям препаратов ЗГТ, а также разработка схем лечения для пациенток с преобладанием расстройств в той или иной системе организма, связанных с синдромом постовариэктомии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ващук А.В. Хирургическое выключение функции яичников и риск развития ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 22 с.
2. Гончаренко Н.В., Старостина Т.А., Демидова Е.М. Заместительная гормональная терапия как одно из средств профилактики коронарной болезни сердца // Заместительная гормональная терапия – гармоничная зрелость женщины: Сб. статей / Под ред. В.И. Кулакова – М.: МИК, 2000. – С.8–20.
3. Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерии // Русский мед. журн. – 2001. – Т.9, №9(128). – С.354–358.
4. Юренива С.В. Синдром постовариэктомии // *Materia Medica*. – 1999. – №2(22). – P.3–10.
5. Brewer H., Santamarina-Fojo S., Hoeg J. Disorders of lipoprotein metabolism. // De Groot I., Besser M., Jameson J. *Endocrinology*. – Philadelphia: WB Saunders, 1995. – P.2731–2753.
6. Bush T.L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1990. – Vol. 592. – P.263–271.
7. Bush T.L., Miller V.T. effect of pharmacologic agents used during menopause: impact of lipids and lipoproteins // Mishell Jr. *menopause physiology and pharmacology*. – New York: Yea Book Medical Publishers Inc., 1987. – P.187–208.
8. Castelo-Branco C., Casals E., Sanllehy C. et al. Effects of

- oophorectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids // *Maturitas*. – 1993. – Vol. 17(2), № 9. – P.113–122.
9. Cheang A., Sitruk-Ware R., Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 101. – P.571–581.
10. Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Menopause and risk of coronary heart disease in women // *N. Engl. j. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P.1105–1110.
11. Crawford S.L., Johannes C.B. The Epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P.1803–1806.
12. Eichhorn D., Justus B., Jaross W. et al. The effect of ovariectomy on lipoprotein metabolism during a period of one year // *Exp. Clin. Endocrinol.* – 1986. – Vol. 88(2), № 12. – P.212–228.
13. Everson S.A., Matthews K.A., Guzick D.S. et al. Effects of surgical menopause on psychological characteristics and lipid levels: the Healthy Women Study // *Health. Psychol.* – 1995. – Vol.14(5), №9. – P.435–443.
14. Farish E., Fletcher C.D., Hart D.M., Smith M.L. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Jan. Vol. 7(1) – P.78–82.
15. Genazzani A.R. Спорные вопросы лечебных аспектов климактерия: сердечно-сосудистые заболевания и заместительная гормональная терапия // *Материалы Экспертного совета Международного общества по ме-*

- нопаузе, 13–16 октября 2000 г. – Королевское общество по медицине. – Лондон, 2001 // *Maturitas* – 2001. – Vol. 38. – P.263–271.
16. *Goldsland I.F.* Metabolic syndrome in postmenopausal women // *Stimpel M., Zanchetti A.* Hypertension after Menopause. – Berlin – New-York: Walter de Gruyter, 1997. – P.43–51.
 17. *Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J.* et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies // *Circulation*. – 1989. – Vol. 79. – P.8–15.
 18. *Graham J., Clarke C.* Physiological Action of Progesterone in Target Tissue // *Endocrine Reviews*. – 1997. – Vol.18, №4. – P.502–515.
 19. *Graser T., Koytchev R., Romer T.* et al. Dienogest as progestin for hormone replacement therapy // *Drugs of Today*. – 1999. – Vol.35. – Suppl. C. – P.115–126.
 20. *Heart and Stroke Facts Statistics*, 1996. – Dallas: American Heart Association, 1996.
 21. *Jensen J., Nilas L., Christiansen C.* Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins // *Maturitas*. – 1990. – Vol. 12. – P.321–331.
 22. *Keaney J.F., Shwaery G.T., Xu A.* 17- β -estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – P.2251–2259.
 23. *Khastgir V., Studd M.* Hysterectomy, ovarian failure and depression // *Menopause*. – 1998. – Vol. 2, Summer 5. – P.147–154.
 24. *Krauss R.M.* Dence low-density lipoproteins and coronary heart disease // *Am. J. Cardiol*. – 1995. – Vol. 75. – P.53B–57B.
 25. *Krauss R.M.* Metabolic determinants of atherosclerosis: 8th International congress on the Menopause. – November, 1996. – Sydney, Australia, 1996.
 26. *Lerner D.J., Kannel W.B.* Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population // *Am. Heart. J.* – 1986. – Vol. 111. – P.383–390.
 27. *Matthews K.A., Meilahn E., Kuller L.H.* Menopause and risk factors for coronary heart disease // *New Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P.641–646.
 28. *Nabulsi A.A., Folsom A.R., White A.* et al. Association of hormonal replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P.1069–1075.
 29. *Pansini F., Bonaccorsi G., Calisesi M.* et al. Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk // *Maturitas*. – 1993. – Vol. 17(3), № 11. – P.181–190.
 30. *Sbarouni E., Kyriakides Z.S., Kremastinos D.Th.* The effect of hormone replacement therapy alone and in combination with simvastatin on plasma lipids of hypercholesterolemic postmenopausal women with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1998. – Vol. 32(5) – P.1244–1250.
 31. *Schenck-Gustafsson K.* Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management // *Eur. Heart. J.* – 1996. – Vol. 17. – Suppl D. – P.2–8.
 32. *Somsioe G., Scheck-Gustavsson K.* Cardiovascular disease and hormone replacement therapy // *Climacteric and it's. SCOGS*. – 1998. – Vol. 1, №1. – P. 87–97.
 33. *Stevenson J.C.* Are changes in lipoproteins during HRT important? // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 103(S13). – P.39–44.
 34. *Stevenson J.C., Crook D., Goldsland I.* Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // *Atherosclerosis*. – 1993. – Vol. 98. – P.83–90.
 35. *Suda Y., Ohta H., Makita K.* et al. Influence of bilateral oophorectomy upon lipid metabolism // *Maturitas*. – 1998. – Vol. 29(2), № 6. – P.147–154.
 36. *Swahn E.* The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective // *Eur. Heart. J.* – 1998. – Vol. 19, № 12. – P.1758–1765.
 37. *Tikkanen M., Nikkila E., Kuusi T., Sipmcn S.* High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: Reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel // *J. clin. Endocrinol. Metab.* – 1982. – Vol. 54. – P. 1113–1117.
 38. *Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M.* Contributions of trends in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P.1547–1557.
 39. *Van Beresteijn E.C.H., Korevaar J.C., Huijbrechts P.C.W.* Perimenopausal increase in serum cholesterol: A 10-year longitudinal study // *Am. J. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 137. – P.383–392.
 40. *Wakatsuki A., Sagara Y.* Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 85(4), № 4. – P.523–528.
 41. *WHO.* World Health Statistics Annual. – Geneva: World Health Organization, 1992.
 42. *Zimetbaum P., Frisham W.H., Osi W.L.* Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly: The Bronx Aging Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1992. – Vol. 12. – P.416–423.

SUMMARY

Changes of lipid balance in women at postmenopausal period

A.I. Martynov, Ye.Yu. Maychuk, S.V. Yureneva, O.A. Vasilevitskaya

Risk of cardio-vascular diseases significantly rises in women after onset of menopause. It is related to loss of cardioprotective action of estrogens and development of so-called menopausal metabolic syndrome including change of lipids and lipoproteins balance, as well as the balance of insulin and carbohydrates, hemostasis and fibrinolysis. The simultaneous turn off of the ovaries function after total ovariectomy in the women of gestational age leads to rapid development of climacteric disorders, including cardio-vascular diseases. The hormonal replacement therapy reduces risk of development of cardio-vascular diseases.

Keywords: woman, IHD risk factors, menopause, lipids, postovariectomy syndrome.

Патофизиологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности

Э.А. Щербавская, Б.И. Гельцер

(Владивостокский государственный медицинский университет)

РЕЗЮМЕ

В обзоре изложены современные представления о механизмах патогенеза остеопенического синдрома у беременных женщин. Рассматриваются нарушения обмена кальция, витамина D в организме, метаболизм костной ткани во время беременности. Отдельный раздел статьи посвящен обсуждению вопросов патогенеза остеопении и остеопороза беременных, особенно роли дефицита витамина D в их развитии. Особое внимание уделено профилактике снижения костной массы при беременности.

Ключевые слова: остеопения, остеопороз, плотность костной ткани, метаболизм костной ткани, беременность.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и изучении патогенеза остеопороза (ОП), многие аспекты этой проблемы недостаточно ясны. Остается малоизученным вопрос о развитии остеопенических осложнений в период беременности. В патогенезе остеопении беременных играют роль многочисленные факторы, воздействующие на перестройку костной ткани. Особую роль в костном метаболизме играет функциональная перестройка нейроэндокринной системы при беременности. Это связано с образованием новой железы внутренней секреции – плаценты. Функционирование такого мощного эндокринного органа, а также желез внутренней секреции плода приводит к существенным изменениям тонких регуляторных механизмов, лежащих в основе физиологической деятельности всех органов и систем, не связанных с репродуктивной деятельностью, в том числе и костной ткани. Характер и интенсивность процессов ремоделирования кости в значительной степени зависят от состояния гормонального баланса организма, но многие механизмы этого взаимодействия требуют дальнейшего изучения [16].

Беременность предъявляет особые требования к обмену кальция. Важную роль в изменении его метаболизма играют увеличение объема внеклеточной жидкости, изменение белкового состава крови, увеличение клубочковой фильтрации и всасывания кальция в кишечнике. Указанные факторы следует отнести к первому уровню регуляции обмена каль-

ция во время беременности. Объем циркулирующей плазмы растет в течение всей беременности, причем наиболее интенсивно – во второй ее половине, и сопряженная с этим процессом гемодилюция отражается на концентрации кальция в сыворотке крови. С 1930 г. сформулирована концепция снижения содержания кальция на протяжении беременности с небольшим его повышением в последние 1–2 мес [1]. О динамике ионизированного кальция при беременности мнения различны – от снижения его уровня [10] и отсутствия изменений [6] до постепенного повышения [3]. Увеличение у беременных скорости клубочковой фильтрации обуславливает повышение экскреции кальция с мочой. В связи с этим беременность рассматривается как состояние физиологической абсорбтивной гиперкальциурии. Потеря кальция с мочой компенсируется усилением его канальцевой реабсорбции, а также всасывания кальция в тонком кишечнике за счет повышения активности 1,25-дигидроксиголекальциферола [1,25(ОН)₂D₃] [11].

Описанные изменения ведут к включению второго уровня регуляции обмена кальция – изменению секреции кальцитропных гормонов, основным из которых является паратиреоидный гормон (ПТГ), вырабатываемый С-клетками паразитовидных желез. Циркулирующий в крови иммунореактивный ПТГ объединяет биологически активный интактный ПТГ и неактивные фрагменты [22]. Ось кальций – ПТГ чрезвычайно важна для нормального течения

беременности. В 1939 г. Bodansky и Duff на основании повышения концентрации ПТГ в ответ на снижение содержания кальция предложили теорию физиологического гиперпаратиреозидизма у беременных. Неоднозначность эндокринных взаимоотношений с включением в регуляцию обмена кальция гормонов фетоплацентарного комплекса наводит на мысль о более сложной динамике ПТГ при беременности, чем постулирует эта теория. До начала интенсивной минерализации скелета плода и связанного с этим усиления трансплацентарного перехода кальция с 20–21-й недели беременности концентрация ПТГ в сыворотке крови снижается, а с 20–21-й недели – повышается. Предполагается, что повышение концентрации ПТГ обусловлено его иммунореактивной фракцией, включающей и биологически неактивные фрагменты, тогда как содержание интактного ПТГ при беременности уменьшается [11].

Таким образом, при беременности в большинстве случаев снижается активность ПТГ. Причиной депрессии паращитовидных желез может быть избыточное поступление кальция в организм беременной женщины с пищевыми продуктами, обогащенными солями кальция, которые входят в диету беременных. Допускают, что угнетение функции паращитовидных желез связано и с более интенсивным выходом кальция в кровеносное русло как транспортирующую среду, а также временным повышением его уровня в крови, хотя при этом организм беременной женщины испытывает недостаток солей кальция. Транзиторная гиперкальциемия снижает активность ПТГ и повышает уровень кальцитонина (КТ) на фоне абсолютной гипокальциемии. Это еще более нарушает кальций-фосфорное равновесие, так как при этом уменьшается выработка в почках активных метаболитов витамина D, контролирующих усвоение кальция в организме, синтез которых стимулируется ПТГ. КТ подавляет мобилизацию кальция из костей вследствие уменьшения резорбции костной ткани, усиливает выведение кальция и фосфатов почками, что усугубляет гипокальциемию. Снижение секреции ПТГ и увеличение активности КТ при беременности сочетаются с преимущественным образованием в почках 24,25-дигидроксиголекальциферола у матери, уменьшением всасывания кальция и развитием гипокальциемии [15]. Уменьшение концентрации ПТГ при беременности еще не позволяет отрицать его роль в патогенезе остеопении беременных, поскольку имеются данные о том, что чувствительность рецепторов к ПТГ может играть решающую роль в реализации присущего этому гормону резорбтивного эффекта [12].

Гормональные сдвиги во время беременности могут проявляться не только угнетением функции паращитовидных желез, но и в отдельных случаях их активацией с повышением уровня ПТГ в циркулиру-

ющей крови у матери в ответ на гипокальциемию. Это компенсаторно-защитное действие предупреждает дальнейшее развитие кальциевой недостаточности в организме, нередко наблюдаемое в последние месяцы беременности. В случае выраженной гипокальциемии у женщин в этот период явления физиологического гиперпаратиреоза имеют существенное значение и ведут к повышению уровня кальция в крови путем мобилизации его из костной ткани в кровяное русло, что может приводить к деминерализации костной ткани и деструкции ее органического матрикса, а также способствовать усугублению ОП костей. Непосредственными причинами этих изменений в костной ткани являются активация деятельности остеокластов и стимуляция их пролиферации, подавление пролиферации остеобластов. Ингибируется синтез коллагена, остеокальцина, щелочной фосфатазы, увеличивается синтез коллагеназы. Функциональный гиперпаратиреоз может быть следствием дефицита витамина D в организме, для которого характерны выпадение зубов, боль в области костей, иногда относительно безболезненные переломы [14].

С 1987 г. обсуждается вопрос об участии в регуляции обмена кальция протеина, связанного с ПТГ. При беременности его источниками, кроме паращитовидных желез матери, являются плацента и паращитовидные железы плода. Несмотря на различный аминокислотный состав и разные биологические свойства, ПТГ и связанный с ним протеин одинаково действуют на рецепторы клеточных мембран. Сведения о динамике протеина, связанного с ПТГ, разноречивы. По данным одних авторов [5], его концентрация в течение беременности не изменяется, а по мнению других [11] – повышается.

Возможной причиной, вызывающей в отдельных случаях определенные отклонения кальций-фосфорного обмена у женщин в период беременности, может быть повышенная выработка С-клетками щитовидной и паращитовидных желез КТ, функциональная роль которого заключается в снижении уровня кальция в крови путем усиления костеобразования или торможения резорбции кости. Эти свойства КТ проявляются через тесное взаимодействие с обменом витамина D в организме. КТ обладает способностью стимулировать 1 α -гидроксилазу почек [18]. Продукция КТ при беременности усиливается, достигая максимума к ее середине. Считают, что гиперпродукция КТ может быть одной из причин развития гипокальциемии у беременных и послеродовой гипокальциемии. Повышение уровня КТ у беременных и кормящих женщин является защитным механизмом, предохраняющим костную ткань от разрушения. КТ – мощный прямой ингибитор активности остеокластов: он уменьшает число ядер в клетках, а затем и общее их количество на единицу пло-

щадит кости, значительно снижает подвижность и резорбционную способность остеокластов. КТ уменьшает активный выход кальция из костных клеток, переводя его в связанное состояние, т. е. способствует его накоплению и течению формообразовательных процессов на оптимальном уровне. Другой предполагаемый защитный механизм ассоциируется с продукцией катакальцина – карбокситерминального фланкированного пептида, который кодируется геном КТ. Известно, что катакальцин принимает участие в метаболизме кальция и фосфора и обладает способностью ингибировать костную резорбцию. У беременных женщин концентрация катакальцина существенно увеличена по сравнению с нормой, а у женщин с остеопеническими осложнениями сывороточная концентрация катакальцина ниже, чем у женщин без остеопении [4].

В период беременности возможно также снижение функциональной активности С-клеток щитовидной и паращитовидных желез, что ведет не только к прогрессивному уменьшению образования КТ в организме, но и к снижению уровня отдельных метаболитов витамина D в сыворотке крови, угнетению синтеза кальцийсвязывающего белка и выраженной гипокальциемии. Недостаточность КТ, вероятно, играет роль в развитии остеопении и других нарушений обмена кальция у беременных [21].

Главную роль в регуляции поступления в организм экзогенного кальция играет $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – активный метаболит витамина D. Проникая в энтероциты, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ускоряет синтез кальцийсвязывающего белка кальбиндина, который участвует в облегченной диффузии кальция из просвета кишечника. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ активирует также кальцийзависимую АТФазу, за счет которой осуществляется транспорт кальция [17]. Потребность в кальции в период беременности и лактации удовлетворяется усилением всасывания кальция в кишечнике вследствие увеличения активности 1 α -гидроксилазы почек и повышением образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Во время беременности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ также продуцируется плацентой. С ранних сроков беременности концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови повышается, достигая к 36–40-й неделе 12 нмоль/л. Наиболее вероятно, что повышение содержания в сыворотке крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и снижение 25-гидроксиколекальциферола [$25(\text{OH})\text{D}_3$] с ранних сроков беременности обусловлены изменением соотношения между ними вследствие усиленного превращения последнего в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ за счет 1 α -гидроксилазы плаценты при стимулирующем действии эстрогенов, прогестерона и плацентарного лактогена, которые не только влияют на синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, но и потенцируют его действие на уровне энтероцитов [3]. В течение I и II триместров беременности содержание $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ возрастает пропорционально уровню

концентрации витамина D связывающего белка, причем уровень свободного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не меняется. В течение последнего триместра, когда происходит максимальная минерализация костей скелета плода, повышенная потребность в кальции удовлетворяется увеличением концентрации свободного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который в свою очередь усиливает всасывание кальция в кишечнике. Дефицит витамина D снижает усвоение кальция на 90% и фосфора на 60%, поэтому можно предположить отрицательное влияние дефицита этого витамина на свойственную беременным физиологическую гипокальциемию. Снижение абсорбции кальция, повышение ПТГ и, возможно, прямое влияние недостаточности витамина D являются причинами неблагоприятного влияния на кость. Низкое потребление витамина D сопровождалось более высокой скоростью потери костной ткани [10].

Образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ увеличивается под воздействием соматотропного гормона гипофиза, пролактина, концентрация которых значительно возрастает во время беременности. Соматотропный гормон гипофиза способствует образованию активных метаболитов витамина D и оказывает прямое стимулирующее действие на синтез ДНК в остеобластах локальным выделением соматомедина С, усиливая тем самым синтез белкового матрикса кости. Этот аспект действия гормона приобретает особое значение в период беременности, когда происходит интенсификация кальциевого обмена [20].

Беременность может быть стрессором, приводящим к активации симпатической нервной системы и повышенному образованию катехоламинов, которые являются мощными вазоконстрикторами периферических сосудов. Катехоламины, особенно в повышенных концентрациях, стимулируют синтез ПТГ, что усиливает резорбцию кости и способствует развитию гиперкальциемии. При увеличении их содержания в крови уменьшается образование простагландина E (ПГЕ). Простагландины оказывают определенный эффект на ремоделирование кости, а также на костные клетки. ПГЕ₁ или ПГЕ₂ являются потенциальными стимуляторами костного формирования. У экспериментальных животных как костная резорбция, так и формирование возрастали, но баланс был четко положительным. ПГЕ₂ увеличивает костную массу. *In vitro* первичный ПГЕ₂ продуцируется клетками остеобластной линии и оказывает действие как на остеобласты, так и на остеокласты. Изолированные остеокласты в культуре ингибируются ПГЕ₂. ПГЕ также стимулирует продукцию коллагена, синтез и секрецию инсулиноподобного фактора роста I остеобластными клетками [5].

Недостаточность ПТГ или витамина D, заболевания кишечника или резкий дефицит кальция в пище могут предъявлять к кальциевому гомеостазу такие

требования, которые не удается компенсировать задержкой кальция почками, что приводит к отрицательному кальциевому балансу. Предотвратить снижение содержания кальция во внеклеточной жидкости в условиях хронического отрицательного кальциевого баланса способна усиленная резорбция костей, но только ценой прогрессирующей остеопении [6]. Третьим уровнем регуляции обмена кальция следует признать изменение состояния костной ткани. В костях депонировано около 99% кальция организма. Участие костной ткани в обмене кальция связано с процессами новообразования и резорбции кости. При беременности костная ткань претерпевает двухфазные изменения. В ранние сроки беременности под влиянием $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и плацентарного лактогена повышается резорбция костной ткани. Резорбции подвергаются главным образом метаболически активные трабекулярные кости. Потеря костной плотности происходит в основном в осевом скелете, преимущественно в ребрах, что обусловлено максимальным содержанием в этих областях трабекулярной костной ткани. Активность остеокластов при этом не изменяется, в связи с чем резорбция кости в первой половине беременности существенно не отражается на ее архитектонике. По мере прогрессирования беременности резорбция костной ткани блокируется КТ и эстрогенами [5]. Во второй половине беременности усиливается новообразование костной ткани с повышением активности остеобластов, индикатором состояния которых служит костная щелочная фосфатаза. Для изучения состояния костной ткани во время беременности широко применение получило определение в сыворотке крови остеокальцина – неколлагенового белка, синтезируемого остеобластами [31]. Обилие факторов его регуляции [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, α -фетопротейн и др.], интенсивная деградация в почках и плацентарный клиренс обуславливают не совсем понятную с точки зрения физиологии динамику остеокальцина в течение беременности – снижение в срок 8–12 нед, исчезновение между 12-й и 33-й неделей и появление в небольшой концентрации в более поздние сроки [20].

Патогенез остеопенических осложнений при беременности сложен, так как является результатом влияния разных факторов – семейных и генетических. Имеются определенные свидетельства, предполагающие, что высокая детородность и длительный период лактации служат протективными факторами перелома шейки бедра. Было выявлено прямое влияние числа рожденных детей на риск перелома бедра [24]. На основании физиологических процессов костного ремоделирования было предложено несколько вариантов возникновения ОП при беременности. Во-первых, во всех обновляющихся точках кости резорбирующая активность остеокластов превышает костеобразующие возможности остеобластов; во-

вторых, резкое увеличение количества обновляющихся участков по всему скелету приводит к общей резорбции кости, так как длительность фазы резорбции короче фазы формирования кости [9]. Уменьшение концентрации кальция в сыворотке беременных (т. е. увеличившиеся выделение и потребление этого иона) отражает возросшую интенсивность обмена веществ как результат усилившейся перестройки костей и главным образом костной резорбции. Значительно увеличенное выделение кальция и фосфора в мочу является еще одним доказательством усиливающегося разрушения костей у женщин [7].

Снижение костной массы при беременности недостаточно для того, чтобы говорить об ОП, поэтому корректнее было бы относить эти изменения к остеопении. Нормально протекающая беременность характеризуется частым развитием остеопенического синдрома. Его выраженность нарастает с увеличением срока беременности. Результаты ультразвуковой остеоденситометрии показали различия в структуре остеопенического синдрома в различные триместры беременности: в I триместре он выявляется у 10% женщин, во II триместре – у 16,7%, а в III – у 26% обследованных. Известны также случаи ОП и возникновения переломов, консолидация которых значительно превышала нормативные сроки [19]. По данным, полученным А.Н. Баландиным и К.П. Миневым при рентгенологическом исследовании тазовых костей у 114 беременных женщин во второй половине беременности, ОП лобковых костей с измененной структурой и кистозной перестройкой, расширением щели лобкового симфиза на 3–6 мм был выявлен у 15 (13,2%) женщин. У 28 (24,6%) беременных дополнительно к этому обнаруживались костные фрагменты в расширенном до 18 мм лобковом симфизе, ОП распространялся с таза на бедренные кости и позвоночник. У 14 (12,3%) женщин на фоне резко выраженного ОП фрагментация и гистологическая перестройка определялись даже в крестцово-подвздошных сочленениях, а у 37 (32,5%) – на фоне выраженного ОП произошел разрыв тазового кольца в родах [2]. ОП беременных является тяжелой формой нарушения обмена кальция. В отличие от постменопаузального ОП, в основе которого лежит неспособность костной ткани удерживать кальций вследствие потери коллагенового матрикса, морфологической основой ОП беременных является незавершенный остеогенез. У беременных ОП сопровождается преимущественной потерей губчатой кости. Предполагается, что развитие ОП у них обусловлено снижением уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и недостаточным повышением концентрации КТ. В патогенезе этого заболевания нельзя исключить роль сосудистых нарушений, а также генетического дефекта синтеза коллагена. Дефицит витамина D приводит к резкому снижению концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и почти

полной утрате способности кишечника к активному транспорту кальция против концентрационного градиента, таким образом практически выключается механизм, поставляющий кальций из окружающей среды. При его отсутствии ПТГ постепенно будет использовать кальций скелета, вследствие чего костная масса начнет уменьшаться с развитием остеопении и возможным переходом в ОП [23].

Таким образом, нарушение минерального обмена во время беременности сказывается на костной ткани и ткани зубов женщины [7]. Анализ клинических наблюдений, проведенных у беременных с неосложненной беременностью, показал, что у $17,1 \pm 0,5\%$ женщин за 2–3 мес до родов появляются неспецифические симптомы кальциевой недостаточности – парестезии, судорожные подергивания, сведение мышц в кистях голеней, таза и позвоночника, различной степени остеомаляции, изменение походки, хромота, повышение утомляемости при подъеме по лестнице, обострение кариозной болезни зубов, гипоплазия эмали. Предрасположенность к гипокальциемии и D-гиповитаминозу усугубляется при нерациональном питании (когда пища бедна витамином D, кальцием, белками), неблагоприятных климатических условиях (в весенне-зимний период года наблюдаются более низкие концентрации метаболитов витамина D и кальция в крови, чем в летне-осенний) [19].

У здоровых беременных резерв компенсаторно-приспособительных реакций организма для поддержания кальций-фосфорного гомеостаза достаточно широк. В период беременности происходит адаптация кальций-фосфорного метаболизма матери к потребностям плода. Общий уровень кальция в организме беременной снижается примерно на 8% по сравнению с этим показателем до беременности. Кальций активно транспортируется от матери к плоду. Концентрация общего и ионизированного кальция у плода зависит от концентрации кальция в организме матери. Материнский кальциевый резерв создается в течение I и II триместров под влиянием витамина D и используется в последнем III триместре, когда потребность плода в нем максимальная [16]. Нарушения кальций-фосфорного обмена у беременных могут быть связаны не только с особенностями гормональной регуляции, но и с наличием у них полигиповитаминоза, в частности D-гиповитаминоза.

Как известно, организм беременной женщины испытывает повышенную потребность в витаминах, в том числе и в витамине D, кальции, что обусловлено их усиленной утилизацией развивающимся плодом. При этом происходит перераспределение вита-

минов в организме будущей матери с образованием витаминных депо в плаценте [3]. Существует прямая зависимость между содержанием витамина D в плаценте и показателями кальций-фосфорного обмена у беременных женщин. Снижение концентрации витамина D в ткани плаценты в большинстве случаев соответствует гипофосфатемии и повышению активности щелочной фосфатазы в крови беременных, что отражает дефицит этого витамина в организме матери. При дефиците витамина D концентрация его транспортной формы $[25(\text{OH})\text{D}_3]$ в крови беременных и в сыворотке пуповинной крови значительно ниже, чем у небеременных женщин детородного возраста [10]. Депонирующую, транспортную, выделительную и регулирующую функции в отношении кальция выполняет плацента. По мере развития беременности содержание кальция в плаценте возрастает, постоянно оставаясь выше его концентрации в сыворотке крови матери. Транспорт кальция через плаценту двунаправлен и осуществляется как околоклеточным путем, так и трансклеточным, на долю которого приходится $1/3$ кальция, проникающего к плоду. Кальций поступает в кровоток плода против градиента концентрации, в результате чего его содержание в сыворотке крови плода всегда выше, чем у матери. ПТГ и КТ не проникают через плацентарный барьер, а метаболиты витамина D при участии 1α -гидроксилазы и 24 -гидроксилазы плаценты свободно поступают из материнского кровотока в плодовый [13]. Содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови плода составляет 50–80% от его уровня у матери, а концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ очень низкая. Накопление кальция в тканях плода начинается с 8 нед беременности, значительно возрастая с началом минерализации его скелета – с 20–21-й недели [11].

Отсутствие достаточно ясных представлений о механизмах потери костной ткани позволяет считать проблему костного метаболизма при беременности, особенно связанную с выяснением вопросов взаимодействия различных уровней его регуляции, перспективным научным направлением. Актуальность исследований, направленных на дальнейшее уточнение характера нарушений в костной ткани в период беременности, определяется необходимостью разработки более рациональных подходов к ранней диагностике возникающего патологического состояния в костной ткани. Это в свою очередь позволит вовремя приступить к использованию антирезорбтивных средств и, таким образом, более эффективно осуществлять профилактику снижения костной массы в критические сроки, т.е. в период перехода от нормы к патологии, и в значительной степени снизить частоту данной патологии [9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Акушерство* / Под ред. Г.М. Савельевой – М.: Медицина, 2000. – 816 с.
2. *Баландин А.Н., Минеев К.П.* Диагностика остеопороза тазовых костей у беременных женщин // Первый Российский симпозиум по остеопорозу: Тезисы лекций и докладов. – М., 1995. – С.72–73.
3. *Быстрицкая Т.С., Волкова Н.Н.* Некоторые показатели фосфорно-кальциевого обмена при нормальной и осложненной гестозами беременности // *Акуш. и гин.* – 1999. – № 4. – С.20–21.
4. *Држевецкая Ю.М.* Кальцитонин и родственные ему пептиды // *Сов. мед.* – 1998. – № 8. – С.28–31.
5. *Лоренс Риггз Б., Джозеф Мелтон Ш. Л.* Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. – М.: БИНОМ, 2000. – 558 с.
6. *Майкл Ф. Холл, Стефен М. Крейн, Джон Т. Поттс.* Патология костной ткани и нарушения минерального обмена // *Внутренние болезни.* – М.: Медицина, 1997. – Т.9. – С.348–371.
7. *Морэ Л.* Изменение плотности костной ткани во время беременности // XIV Европейский конгресс гинекологов и акушеров. – Испания, Гранада, 1999. – С.43.
8. *Насонов Е.Л.* Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы // *Остеопороз и остеопатии.* – 1998. – № 3. – С.42–47.
9. *Рожинская Л.Я.* Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). – М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. – 208 с.
10. *Сидорова И.А., Козинец Г.И., Азизова Д.А.* Сравнительная характеристика некоторых показателей крови в динамике неосложненной беременности и при гестозе // *Акуш. и гин.* – 1989. – № 12. – С. 11–14.
11. *Танаков А.И., Айламазян Э.К.* Обмен кальция во время беременности // *Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гин.* – 1996. – № 4. – С.32–37.
12. *Abou-Samra A.B., Juppner H., Force T.* Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol triphosphates and increases intracellular free calcium // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1992. – Vol.89. – P.2732–2736.
13. *Benirschke K., Kaufmann P.* Pathology of the human placenta. – New York: Springer-Verlag, 1990. – 250 p.
14. *Britto J.M., Fenton A.J., Holloway W.R.* Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption // *Endocrinology.* – 1994. – Vol.134. – P.169–176.
15. *Broadus A.E., Stewart A.E.* The parathyroids: Basic and Clinical Concepts / Eds. J.P. Bilezikian, R. Marcus, M.A. Levine – New York: Raven Press, 1994. – P.309.
16. *Challis J.R.G., Lye S.J.* Parturition // *The physiology of reproduction.* – New York: Raven Press, 1994. – 1210 p.
17. *Feldman E.D., Glorieux F.H., Pike J.W.* *Vitamin D.* – San Diego (California): Academic Press, 1997. – 1285 p.
18. *Gallacher J.C., Kinyamu H.K., Fowler S.E.* Calcitropic hormones and bone markers in the elderly // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol.13. – P.475–482.
19. *Gambacciani M., Spinetti A., Gallo R.* Ultrasonographic bone characteristics during normal pregnancy: longitudinal and cross-sectional evaluation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol.173. – P.890–893.
20. *Gundberg C.M.* Biology, Physiology and Clinical Chemistry of Osteocalcin // *J. clin. Ligand Assay.* – 1998. – Vol.21. – Suppl.2. – P.128–138.
21. *Kaji H., Sugimoto T., Fukase M.* Calcitonin inhibits osteopontin mRNA expression in isolated rabbit osteoclasts // *Endocrinology.* – 1994. – Vol.135. – P.484–487.
22. *McKane W.R., Khosla S., Egan K.S.* Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption // *J. clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol.81. – P.1699–1703.
23. *Ringe J.D.* Vitamin D deficiency and osteopathies // *Osteoporos Int.* – 1998. – Vol.8. – Suppl.2. – P.35–39.
24. *Sowers M.F., Corton G., Shapiro B.L.* Changes in bone density with lactation // *J.A.M.A.* – 1993. – Vol.269. – P. 3130–3135.
25. *Vernejoul M.C.* Markers of Bone Remodeling in Metabolic Bone Disease // *Drugs a. Aging.* – 1998. – Vol.12. – Suppl. 1. – P.9–14.

SUMMARY

Pathophysiological aspects of osteopeny and osteoporosis at pregnancy

E.A. Scherbavskaya, B.I. Gel'tser

The authors present modern concepts on the pathogenetic mechanism of osteopenic syndrome in pregnant women. The disruption of calcium homeostasis and metabolism of vitamin D in the organism, metabolism of bone tissue during pregnancy are described. The question of pathogenesis of osteopenia and osteoporosis, especially the role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of osteopenic syndrome is described in the special section. Special attention is paid to necessity of prevention of bone loss in pregnancy.

Keywords: osteopenia, osteoporosis, bone density, bone metabolism, pregnancy.

Профилактика образования послеоперационных спаек

И.В. Ярема, М.А. Магомедов

(Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра хирургических болезней № 1 лечебного факультета с курсами маммологии и нейрохирургии ФГДО)

РЕЗЮМЕ

Кратко рассматриваются методы профилактики формирования послеоперационных спаек с учетом этиологических факторов и патофизиологических механизмов их развития. Механизм действия препаратов или применяемых мер направлен в первую очередь на уменьшение воспаления и экссудации из раны, временное отграничение поверхности раны, предотвращение накопления фибрина в брюшной полости, ингибирование пролиферации фибробластов, лизилоксидазы и понижение активности N-ацетил-трансферазы, а также на ферментативную защиту ткани от повреждения при гипоксии.

Ключевые слова: послеоперационные спайки, профилактика.

Опасность развития спаечного процесса в брюшной полости после хирургического вмешательства побуждает к поиску мер по его предупреждению. Активный поиск средств профилактики начался с конца XIX века, когда еще не было отчетливого представления о механизме спайкообразования. С этой целью брюшная полость обрабатывалась соком акации [Miller, 1986], ланолином [Busch, Biebergel, 1908], касторовым или вазелиновым маслом [Hirschell, 1911], экстрактом стекловидного тела телят [Pribram, 1914], смесью желатина с гуммиарабиком [Williamson, Mann, 1922]. Подкожно вводили 5% раствор ихтиола [Антонова К.В., 1931], ланолин с борной кислотой [Бродерзон В.М., 1935, 1938], виннокаменную кислоту, шавелевокислый аммоний или эфир [Kaufman, 1935], сок плодов динного дерева – папаина [Kubota, 1922; Bogart, 1937; Elliot, Egerton, 1937; Donaldson, 1938], гиалуронидазу [Fries, 1953; Giglio, 1954], фибринолизин [Женчевский Р.А., 1966].

Мероприятия по предупреждению послеоперационных спаек условно разделяют на три группы:

- предохранительные меры во время операции, в том числе перитонизация дефектов брюшины;
- введение лекарственных препаратов и растворов в конце операции с целью предупреждения послеоперационного спаечного процесса;
- своевременное восстановление перистальтики в послеоперационном периоде [7, 24].

Для устранения механического травмирования брюшины выполняют достаточно широкие разрезы брюшной стенки. Не следует грубо захватывать брюшину и вытягивать ее на края раны, что приводит к повреждению мезотелия. При отграничении салфетками их фиксируют не к брюшине, а к апоневрозу [7, 24]. Нельзя допускать соприкосновения брюшины с раствором йода и спиртом, попадания в брюшную полость масел, мелких инородных тел. Внутривнутрибрюшное введение антибиотиков для лечения перитонита следует применять только в большом разведении (одна доза на 50–100 мл растворителя); введение их с профилактической целью недопустимо [2, 9].

Перитонизировать дефекты брюшины сшиванием через край ее краев авторы считают возможным лишь тогда, когда брюшина повреждена на всю толщину и имеется опасность проникновения кишечного химуса. Для перитонизации используют тонкий шовный материал на атравматических иглах [12].

С учетом этиологических факторов и патофизиологических механизмов формирования послеоперационных спаек для их предупреждения были предложены самые разнообразные методы. При этом механизм действия препаратов и применяемых мер был направлен на уменьшение воспаления и экссудации из раны, временное отграничение поверхности раны, предотвращение накопления фибрина в брюшной полости, ингибирование пролиферации фибробластов, лизилоксидазы и понижение активности N-ацетил-

Методы профилактики образования послеоперационных спаек и механизм их действия [12]

№ п/п	Механизм действия	Методы профилактики спаек
1	Уменьшение воспаления и экссудации из раны	Противовоспалительные средства: антигипоксанты, кортикостероиды, антибиотики и др.
2	Временное механическое отграничение поверхности раны	Барьеры (мембраны): интерсид, гортекс, фибриновый клей
3	Гидрофлотация, скольжение и разделение белковых компонентов раневого экссудата	Жидкие барьерные материалы: декстраны, изотонический раствор хлорида натрия, скользкие жидкости из гиалуронидазы и целлюлозы
4	Предотвращение накопления фибрина в брюшной полости	Механическое удаление экссудата из брюшной полости (дренирование и ранняя контрольная лапароскопия)
5	Ингибирование коагуляции	Антикоагулянты и биогенные ферментные препараты
6	Лизис фибринового сгустка	Фибринолитические и протеолитические ферментные препараты, физиотерапевтические препараты
7	Ингибирование пролиферации фибробластов	Кортикостероиды и прогестерон
8	Ферментативная защита ткани от повреждения при гипоксии	А) Антиоксиданты. Б) Антагонисты / блокаторы ионов кальция
9	Ингибирование лизилоксидазы и понижение активности N-ацетилтрансферазы	Изониазид и сульфадимезин

трансферазы, на ферментативную защиту ткани от повреждения при гипоксии (см. табл.) [12].

Усиление перистальтики. Для раннего восстановления функции кишечника в послеоперационном периоде применяют электростимуляцию, игло-рефлексотерапию (одноразовую), пролонгированные блокады рефлексогенных зон брюшной полости [3,14], перидуральную анестезию [8], раннее зондовое питание [6]. Используют также физиотерапевтические методы – стимуляцию с помощью аппарата «Эндотон» или оксигенацию крови во время сеансов ГБО в послеоперационном периоде [11].

Лечение поверхностно-активными веществами. Эти вещества обычно покрывают брюшную полость, и их гидрофобный край отталкивает висцеральную часть остальных органов, предупреждая этим их склеивание и, таким образом, возникновение спаек. Образуется покрывающий слой, который разделяет листки брюшины. Карбоксиметилцеллюлоза, свойства которой в разделении склеивающихся поверхностей ограничены, способствует угнетению размножения базальных клеток во время заживления брюшины [16].

Антигистаминные препараты. Применение антигистаминных препаратов с целью подавления воспалительной реакции не принесло результатов. Среди этих препаратов были испробованы прометазин и гистадил [29].

Подавление образования коллагена. Лечение колхицином, для которого характерна антимиотическая активность, задерживающая образование

и выделение коллагена из фибробластов, дает только частичный эффект.

Предупреждение образования фибрина. Гепарин снижает активность фибрина, существенно уменьшает вероятность превращения фибриногена в фибрин, оказывает иммунодепрессивное действие. Попытка задержать механизм свертывания крови промыванием брюшной полости гепарином во время операции с целью предупреждения осаждения фибрина имела лишь частичный успех [26].

Рандомизированное контролируемое исследование показало, что добавление гепарина к промывающим растворам не предупреждало образование спаек в тазовой полости у оперированных женщин [28]. Сообщения о лабораторных животных, погибших из-за кровотечений в результате такого лечения, привели к прекращению его использования.

Задержка механизма образования спаек. Нестероидные противовоспалительные препараты влияют на метаболизм архидонитовой кислоты, задерживая образование простагландинов и тромбоксана в воспалительных клетках и тромбоцитах. Эти вещества, как известно, участвуют в послеоперационном воспалительном процессе [23].

При систематическом назначении противовоспалительных препаратов положительный эффект отмечен у части пациентов [23]. Эффективность систематического лечения ограничена вследствие труднодоступности участков с пониженным кровообращением, в которых и возникают спайки.

Расщепление фибрина. Одним из основных

механизмов, влияющих на процесс появления спаек, связан с подавлением фибринолитической активности. Плазмин вызывает растворение фибрина – его расщепление. Теоретически любой фибринолитик задерживает образование спаек. В действительности же результаты исследования фибринолизина, стрептокиназы и урокиназы при внутривенном введении были разочаровывающими [30].

Протопорфирин (компонент гема в молекуле гемоглобина), оказывающий фибринолитическое действие, был использован также без большого успеха [31]. Menzies и соавт. [34], применявшие рекомбинантный плазминогенный активатор тканей для предупреждения образования внутрибрюшинных спаек при травме живота у кроликов, сообщили лишь о частичной удаче. Несмотря на это, фибринолитическое лечение на сегодняшний день не принято. В экспериментах, проведенных с целью изучения энзиматического расщепления фибрина такими веществами, как папаин и папаза, был также продемонстрирован только частичный успех [36].

При лечении гиалуронидазой – полисахаридом, обычно содержащимся в соединительной ткани, отмечены противоречивые результаты [19]. Это вещество покрывает ткани, уменьшая таким образом вред оперативного вмешательства, хотя его эффективность в предупреждении образования внутрибрюшинных спаек после операции доказана.

Разделение поверхностей фибрина. Иссечение брюшинных поверхностей и сокращение площади их соприкосновения уменьшают возможность образования спаек. Для выяснения этого вопроса были использованы различные вещества (силикон, масло) [19] и применены разные методы. Некоторые исследователи в раннем послеоперационном периоде использовали надувную манжетку, которую в спавшемся состоянии укладывали между петлями кишки и задней поверхностью передней брюшной стенки, а по окончании операции раздували манжетку воздухом. После восстановления функции кишечника воздух из манжетки выпускали и извлекали ее [13]. Вместо манжетки некоторые авторы [13,35] использовали передний листок большого сальника, который подшивали к передней брюшной стенке, отступив на несколько сантиметров от краев операционной раны. Все это не дало положительных результатов [32].

Подавление пролиферации фибробластов стероидами. Стероиды задерживают осаждение фибрина, пролиферацию капилляров и базоидальных клеток, а также осаждение коллагена [29]. Несмотря на это, экспериментальное лечение стероидами с целью предупреждения образования внутрибрюшинных спаек не имело значительного успеха [22]. Возможно, это объясняется низкой дозировкой препаратов, рекомендованной исследователями. Применение более высоких доз для подавления вос-

палительной реакции, сопровождающей повреждение брюшной полости, может вызвать тяжелые побочные явления, в том числе замедление заживления раны и подавление иммунной системы, поэтому применение стероидов в клинике ограничено [21].

Неспецифическое лечение. К методам неспецифического лечения можно отнести введение биостимуляторов – алоэ, стекловидного тела, плазмы, ФиБС и др. Эти препараты не оказывают существенного влияния на раннее спайкообразование. Больные в первое время после курса лечения чувствуют себя лучше, но местные изменения, по утверждению некоторых авторов [13], остаются. С целью подавления воспалительной реакции брюшины и образования спаек применялись синтетические препараты: 5-фторурацил, пентоксил и метилурацил, метилурацил с оротатом калия, провидон, однако большинство из них оказались малоэффективными и не нашли достаточно широкого применения в хирургии [13].

Противоспаечные средства барьерного типа. В течение последних 20 лет интенсивно проводятся исследования по разработке и изучению эффективности различных противоспаечных средств барьерного типа, которые действуют благодаря трем механизмам: гидрофлотации, скольжению и механическому разделению поверхностей (мембраны).

По принципу гидрофлотации действуют декстраны, впитывающие воду. Органы брюшной полости как бы «плавают» отдельно друг от друга, что уменьшает вероятность образования спаек [5], однако неблагоприятные эффекты, связанные с побочным действием декстранов (анафилактический шок, возможность образования асцита, развития отека легких), значительно сузили показания к использованию этих средств [20].

По принципу «скользящих жидкостей» действует раствор целлюлозы или гиалуроновой кислоты [25]. Вследствие вязкости этих жидкостей происходят «расслоение» и скольжение относительно друг друга участков поврежденной ткани, что предупреждает их слипание на время реэпителизации. Эти препараты находятся на стадии разработки. Имеются лишь единичные данные об их эффективности в эксперименте при операциях на маточных рогах у лабораторных животных.

Эффективным способом предупреждения спаек является физический барьер, который помещают между двумя соседними поверхностями. В течение многих лет с этой целью применяли средства как эндогенной (трансплантат из сальника, брюшины, полочки плодного пузыря и твердой мозговой оболочки, фибриновая пленка, фибриновый клей), так, экзогенной природы (желатин, резиновые листы, фольга, пластмассовые крышки, сетки из дексона, викрила, готекса, интерсид). Противоспаечная эф-

фективность подтверждена в клинике для барьерных материалов, таких как интерсид, фибриновый клей и пленки из фибрина [1].

Хирургический метод профилактики. Получившие в 50-е годы наибольшее распространение интестинопликации по Ноблю, Чайльду – Филлипсу и их модификации после анализа отдаленных результатов показали свою несостоятельность, были осуждены 6-м пленумом Всероссийского общества хирургов в 1971 г. в г. Орджоникидзе и не рекомендованы к применению. Большинство авторов отметили после операции Нобля различные осложнения и большое число (50%) неудовлетворительных отдаленных результатов, в связи с чем она была оставлена [38], однако некоторые хирурги все еще продолжают выполнять ее [15]. Отдельные авторы считают интестинопликацию наиболее радикальным способом хирургического вмешательства, но используют ее не в классическом варианте: вместо сшивания петель кишок они склеивают их с помощью клея циакрил МЕ-6 [10].

При массивном спаечном процессе в брюшной

полости срок пребывания зонда в кишке определяется его каркасной функцией и составляет 5–7 сут [4]. Преобладающее число авторов считают, что для выполнения каркасной функции зонд в кишке должен находиться не менее 14 сут – только к этому времени петли кишок фиксируются спайками. Такой способ дренирования авторы называют физиологической, или внутренней, интестинопликацией. После восстановления перистальтики кишки зонд можно перевязать, и он выполняет функцию шины [18]. Есть сообщение об отдаленных результатах у 50 больных, у которых зонд в кишке находился 14 сут, выполняя каркасную функцию, при этом ни у одного пациента рецидива ОСКН не было отмечено [17].

В последние годы значительно прояснилась патофизиология образования спаек. Разработка новых средств для предупреждения их возникновения сталкивается с определенными трудностями, в основном труднодоступностью брюшной полости. Вопрос о том, почему определенные раздражители приводят к образованию спаек только у части больных, остается нерешенным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л. В., Мынбаев О. А., Отуо Ф. // Бюлл. экпер. биол. – 1993. – №1. – С. 68–69.
2. Буянов В. М., Ахметели Т. И., Ломидзе Н. Б. Комплексное лечение острого разлитого перитонита // Хирургия. – 1997. – №8. – С. 4–8.
3. Вадосанидзе К. В., Жибинова К. В. Некоторые аспекты профилактики и лечения ранней спаечной непроходимости // Непроходимость кишечника. – Новосибирск, 1993. – С. 52–53.
4. Велдер Д. Г., Усиков Ф. Ф., Логачев В. К. и др. Длительная тотальная интубация кишечника в комплексном лечении острой кишечной непроходимости // 5-й съезд хирургов Средней Азии и Казахстана: Тезисы докладов. – Ташкент, 1991. – С. 141–144.
5. Гринберг М., Лозрсон Н. Х. // Принципы микрохирургии в лечении бесплодия / Под ред. Дж. В. Рейнъяка: Пер. с англ. – М., 1986. – С. 185–186.
6. Женчевский Р. А. Спаечная болезнь. – М.: Медицина, 1989. – С. 186.
7. Каншин Н. Н. Хирургическое лечение разлитого гнойного перитонита. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в экстренной абдоминальной хирургии: Тезисы докладов пленума проблемной комиссии «инфекция в хирургии». – Витебск, 1992. – С. 224–25.
8. Карабаев Х. К., Хайдаров Г. А., Ибрагимов У. И. Спаечная кишечная непроходимость // 5-й съезд хирургов Средней Азии и Казахстана: Тезисы докладов. – Ташкент, 1991. – С. 175–176.
9. Каримов Ш. У., Эргашев У. Ю. Перитонеальный диализ в лечении распространенного гнойного перитонита // Хирургия. – 1998. – № 4. С. 20–22.
10. Коваль Д. Н. Применение отечественного цианокрилатного клея МК-2 при операции Нобля // Хирургия органов пищеварения. – Вып. 3. – Киев, 1974. – С. 142–144.
11. Коротков Н. И., Бабаев А. А. Лечение спаечной кишечной непроходимости // Непроходимость кишечника. – Новосибирск, 1993. – С. 58–59.
12. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Мынбаев О. А. Послеоперационные спайки. – М.: Медицина, 1998. – С. 526.
13. Осипов В. И. Патогенетическое лечение и профилактика спаечной болезни органов брюшной полости: Автореф. дис. ... докт. мед. наук, 1994. – 42 с.
14. Федоров К. К. Профилактика спаечной кишечной непроходимости после аппендэктомии у детей: Клинико-экспер. исслед.: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – 1994. – 21 с.
15. Черенко М. П., Бойков Я. П., Яценчук М. Н. и др. Клиника, лечение и профилактика спаечной кишечной непроходимости // Клин. хир. – 1988. – № 2. – С. 3–5.
16. Ar Rajab A, Ahren B, Rosga J., Benimark S. Phosphatidylcholine prevents postoperative peritoneal adhesions // J. Surg. Res. – 1991. – Vol. 50. – P. 212–222.
17. Baker J. Stitchesless placcation for reccuring obstruction of the small-bowel // Am. J. Sur. – 1968. – Vol. 116. – P. 316–324.
18. Barcan H., Webster S., Ozerans S. Factors predicting the recurrence of adhesive small bowel obstruction // Am. J. Surg. – 1995. – Vol. 170. – P. 361–365.
19. Cook J.B. The silicone serosal interface I: abatement of talc adhesions in dogs // Surgery. – 1964. – Vol. 55. – P. 268–273.
20. Di Zerega G.S., Rodgers K.E. The peritoneum // Fert. Ster. – 1994. – N 61. – P. 219–235.
21. Dizereda G. S. Contemporary adhesion prevention // Fert. Ster. – 1994. – N 61. – P. 219–235.
22. Dizereda G.S., Hodgen G.D. Prevention of postoperative tubal adhesions; comparative study of commonly used agents // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1980. – Vol. 136. – P. 173–178.
23. Dizereda G.S. The cause and prevention of postsurgical

- adhesions: a con temporary update // Gynecologic Surgery and Adhesion Prevention. Wiley-Liss inc, 1993. – P. 1–18.
24. *Drollette C.M., Badawy S.Z.A.* Pathophysiology of pelvic adhesions – modern tends in preventing infertility // J. Reprod. Med. – 1992. – Vol. 37. – P. 107–114.
 25. *Golan N., Leader A., Malkinson N., Talor P.J.* Adhesion prophylaxic in rabbits with surgical and two adsorbable microsurgical sutures // J. Reprod. Med. – 1983. – Vol. 28. – P. 662–664.
 26. *Hemadeh O., Chilukuris S., Bonet V.* et al. Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl-cellulose and oral vitamin // E. Surgery. – 114:907–910.
 27. *Hoban L.D., Pierse M., Quance J.* et al. Intoxication indices in patients with acute intestinal obstruction // Surg. Res. – 1994. – Vol. 56, N 8. – P. 179–183.
 28. *Jansen R.P.S.* Failure of peritoneal irrigation winh heparin during pelvic peration upon yound women to reduce adhesions // Surg. Gynecol. Obstet. – 1988. – Vol. 166. – P. 154–160.
 29. *Kho E., Replogle R., Ravitch M.M.* Studies of intestinal healing: IV preven tion of adhesions following inverting bowel anastomoses with promtthzine and dexamethasone // Arch. Surg. – 1969. – Vol. 98. – P. 754–50.
 30. *Knightly J.J., Agostino D., Cliffton E.E.* The effect of fibrinolysin and eap rin on the formation of peritoneal adhesions // Surgery. – 1962. – Vol. 52. – P. 250–258.
 31. *Lijima N., Yamamoto T., Inoue R.* Prevention of intraabdominal adhesions by protoporphyrin: an experimental study // J. Exp. Med. – 1969. – Vol. 39. – P. 311–319.
 32. *Lindenberg S., Moesgaard F., Vangsted P., Nielsen M.L.* Peritoneal dialysis reduces intraperitoneal adhesion formation // Eur. Surg. Res. – 1982. – Vol. 14. – P. 274–280.
 33. *Machlin L.J., Filipski R., Willis A.L.* et al. Influence of vit E on platelet aggregation and thrombocythmia in the rat // Proc. Soc. Exp. Biol. Vtd. – 1975. – Vol. 149. – P. 275–277.
 34. *Menzies D., Ellis H.* The role of plasminogen activation in adhesion prevention / Surg. Gynecol. Obstet. – 1991. – Vol. 172. – P. 362–366.
 35. *Mesroglu D., Maas D.N., Maus B.* et al. Phytodtozoars as the cfbse of acute ileus // Zental. Genekol. – 1994. – Vol. 113, N 10. – P. 583–590.
 36. *Nair S.K., Bhat I.K., Aurora A.L.* Role of proteolytic enzymes in the pre vention of post oherative intraperitoneal adhesion // Arch. Surg. – 1974. – Vol. 108. – P. 849–853.
 37. *Parra O.M., Saad W.A., Ferri S.* et al. // Arg. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 28, N 2. – P. 63–68.
 38. *Scott-Coombes D.M., Thompson J.N., Vipond M.N.* General surgeons attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1993. – Vol. 75. – P. 123–128.

SUMMARY

Prophylaxis of postoperative adhesions*I.V. Yarema, M.A. Magomedov*

Methods of prophylaxis of postoperative adhesions, taking into account etiologic factors and pathophysiological mechanisms, are briefly surveyed. Action of medical or other methods of therapy is directed to decrease wound inflammation and exudation first of all, and to isolate temporary wound surface, to avoid accumulation of fibrin in abdominal cavity, to inhibit proliferation of fibroblasts, lysiloxydase and decrease N-acetyl-transferase activity, and also to enzymatic protection of tissue against hypoxic damage.

Keywords: postoperative adhesions, prophylaxis.

УДК 616.53-002.25-02:616.34-009.11+616.34-008.87

Влияние хронического запора на состояние кишечной микрофлоры, иммунитет и проницаемость тонкой кишки у больных вульгарными угрями

И.Л. Халиф, Е.А. Конович, Л.А. Волкова

(Государственный научный центр колопроктологии Минздрава России, Центр лечебной косметологии «Даная», Москва)

РЕЗЮМЕ

Обследовано 55 больных с вульгарными угрями в сочетании с дисбиозом толстой кишки. У 40 из них при радионуклидном ее исследовании подтвержден диагноз функционального запора. Нарушение проницаемости тонкой кишки для овальбумина у 47,2% больных вульгарными угрями не зависело от наличия запора. Все больные получали традиционное лечение по поводу изменений кишечной микрофлоры и местное лечение вульгарных угрей. 20 больных принимали гутталакс в течение 3 мес. Прием слабительных средств оказывал нормализующее влияние на большинство измененных иммунологических показателей, состав и количество микрофлоры толстой кишки и проницаемость стенки кишечника. Ремиссия заболевания кожи среди больных с запором, получавших слабительное, наступила у 65% из них, среди не получавших гутталакс – у 30%.

Ключевые слова: вульгарные угри, запор, гутталакс, кишечная микрофлора.

Вульгарные угри (*acne vulgaris* – AV) – полиморфное многофакторное заболевание, которое встречается более чем у 80% подростков и лиц молодого возраста. Нередко оно приобретает затяжное хроническое течение. Гнойное воспаление сальной железы и волосяного фолликула развивается вследствие вторичного инфицирования при нарушении оттока сала, что обусловлено гиперсекрецией и гиперкератинизацией в устье фолликула [19, 21].

В настоящее время подтверждается роль патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированной с дисбактериозом толстой кишки, в развитии и поддержании заболеваний кожи, особенно алергодерматозов и дерматитов [1, 5, 13]. Аналогичные данные установлены нами и при обследовании больных AV: нарушения нормального стула (запор, диарея и неустойчивый стул) наблюдались соответственно у 43; 18,4 и 28% больных, дисбактериоз – у 53,5% [3].

Как показали предыдущие исследования, у боль-

ных хроническим запором (ХЗ) нарушены системный иммунитет и микрофлора толстой кишки, причем интенсивность этих нарушений связана со степенью снижения моторной функции кишки. Стимуляция моторики кишки с ее регулярным опорожнением ведет к нормализации иммунологических показателей и коррекции дисбактериоза [16, 17]. В связи с этим задачей настоящей работы было изучение влияния лечения ХЗ на системный иммунитет, фекальную микрофлору, проницаемость тонкой кишки и динамику патологических изменений кожи у больных AV.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 55 больных AV в сочетании с дисбиозом толстой кишки (54 женщины и 1 мужчина) в возрасте 16–38 ($28,1 \pm 0,65$) лет с продолжительностью заболевания от 5 до 20 ($11,0 \pm 0,4$) лет. У 53 пациентов выявлена папулопус-

тулезная и у 2 больных – узловато-кистозная форма AV. Легкая степень тяжести заболевания отмечена у 12, средняя – у 21, тяжелая – у 22 обследуемых.

XЗ наблюдался у 40 больных, его продолжительность составила от 2 до 15 ($6,0 \pm 0,5$) лет. Самостоятельный стул отсутствовал в течение 3–4 дней.

У 18 из 40 (45%) больных AV, у которых был диагностирован XЗ, отмечены различные хронические воспалительные заболевания, не связанные с ЖКТ (тонзиллит, синусит, бронхит, пиелонефрит, аднексит, аллергия и др.). Среди больных AV без XЗ эти заболевания наблюдались у 2 из 15 (13,3%) пациентов ($p < 0,05$).

При клиническом и инструментальном исследовании (эзофагогастроскопия, колоноскопия, ультрасонография органов брюшной полости) был подтвержден диагноз функционального запора. Радионуклидное исследование толстой кишки выявило умеренный тип нарушения ее моторики (исследование проводила д.м.н. И.Н. Кабанова).

Исследование иммунного статуса. Субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоциты в периферической крови, фагоцитарный индекс нейтрофилов и моноцитов, киллинг *Staphylococcus aureus* нейтрофилами определяли методом проточной цитометрии (FACSCalibur, Becton Dickinson) [14].

Пролиферацию лимфоцитов оценивали по включению ^3H -тимидина радиометрическим методом [20], функциональное состояние нейтрофилов – методом хемилюминесценции (ХМ) [6], концентрацию иммуноглобулинов определяли в реакции радиальной иммунодиффузии по Mancini, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) осаждали 4% раствором ПЭГ с последующей спектрофотометрией, антибактериальные антитела – в реакции пассивной гемагглютинации с соответствующими эритроцитарными диагностикумами (НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова) [12].

Проницаемость тонкой кишки оценивали с учетом концентрации в крови овалбумина (ОВА), которую выражали как разность его содержания в двух пробах: до и через 3 ч после приема двух сырых куриных яиц. Концентрацию ОВА в сыворотке крови больных определяли со специфической антисывороткой методом твердофазного иммуоферментного анализа [11]. Исследование на дисбактериоз проводили стандартными методами анализа микрофлоры. Полученные результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики с определением критерия достоверности *t* Стьюдента.

Всем больным назначали традиционное лечение в зависимости от характера дисбактериоза: интетрикс, нитроксолин, полифепан, хилак форте, креон, бифидумбактерин форте, бификол, лактобактерин, пантотенат кальция. 20 больных XЗ получали гутталакс по 30 капель в день в течение 3 мес; группой

сравнения являлись 20 человек с XЗ, не получавших гутталакса. Всем пациентам с AV выполняли наружное лечение – чистку кожи, маски, массаж. Больные XЗ были обследованы дважды – до и после лечения. Контрольные группы – 15 больных AV без XЗ и 25 здоровых лиц – были обследованы однократно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных AV с наличием XЗ изменения иммунологических показателей отмечались чаще, чем у больных без XЗ: процент CD3^+ Т-клеток был увеличен у 25% больных с XЗ и ни у одного больного без XЗ ($p < 0,02$), CD4^+ Т-клеток – у 20 и 6,6% соответственно, увеличение уровня спонтанной пролиферации лимфоцитов – у 22,5 и 6,6% больных; снижение показателя фагоцитарного индекса нейтрофилов, ХМ, индуцированной зимозаном, и термостабильной фракции ЦИК выявлено соответственно у 30; 25 и 25% больных с XЗ и не было обнаружено среди больных без XЗ ($p < 0,02$).

Анализ абсолютных величин иммунологических показателей позволил установить, что у больных AV независимо от наличия XЗ по сравнению с контрольной группой наблюдались достоверное увеличение количества активированных Т-лимфоцитов (CD25^+ -клетки), снижение количества естественных киллеров (CD16^+ -клетки), В-лимфоцитов (CD72^+ -клетки), фагоцитарного индекса моноцитов, спонтанной ХМ нейтрофилов, повышение титров антибактериальных антител.

Сравнение данных, полученных у больных AV с наличием XЗ и без него, выявило достоверные различия по ряду показателей: спонтанная пролиферация лимфоцитов – $1152 \pm 7,3$ и $843,2 \pm 112,7$ имп/мин ($p < 0,05$); фагоцитарный индекс нейтрофилов – $75,5 \pm 2,1$ и $89,1 \pm 0,95\%$ ($p < 0,001$); фагоцитарный индекс моноцитов – $58,0 \pm 2,3$ и $70,3 \pm 2,2\%$ ($p < 0,001$); ХМ, стимулированная зимозаном, – $197,2 \pm 15,4$ и $250,6 \pm 19,5$ мв/мин ($p < 0,05$); внутриклеточный киллинг нейтрофилов – $27,0 \pm 0,97$ и $30,4 \pm 1,0\%$ ($p < 0,02$); ЦИК – $110,2 \pm 4,9$ и $170,3 \pm 13,3$ ед/дл ($p < 0,001$).

Наличие XЗ увеличивает спектр достоверно измененных параметров иммунитета: у больных AV с XЗ и без него изменены соответственно 16 (50%) и 9 (28,1%) из 32 параметров, характеризующих количество и функцию лимфоцитов, фагоцитирующих клеток и уровень факторов гуморального иммунитета.

В табл. 1 приведены результаты иммунологических исследований больных AV с наличием XЗ до и после лечения гутталаксом. У пациентов, получавших на фоне лечения дисбактериоза гутталакс, отмечено его достоверное нормализующее влияние по 11 показателям; другие показатели (число лейкоцитов, лимфоцитов, CD3^+ -клеток, спонтанная ХМ ней-

Таблица 1

Показатели иммунитета у больных вульгарными угрями и хроническим запором при лечении гутталаксом

Показатели иммунитета	Больные вульгарными угрями с наличием запора				Контрольная группа (n = 25)
	с гутталаксом (n = 20)		без гутталакса (n = 20)		
	1	2	1	2	
Лейкоциты, 10 ⁶ /л	4580±199*	4975±240	4415±187*	4690±335	5250±265
Лимфоциты, %	37,8±1,0*	35,0±0,9*	37,0±1,0*	35,4±1,4	32,2±1,1
Лимфоциты, 10 ⁶ /л	1740±99	1748±98	1625±74	1620±98	1740±115
CD3 ⁺ Т-клетки, %	72,0±2,0*	69,8±1,5	72,9±2,0*	75,4±1,5*	67,3±1,3
CD3 ⁺ Т-клетки, 10 ⁶ /л	1254±81	1214±70	1180±55	1218±75	1205±76
CD4 ⁺ Т-клетки, %	42,1±1,9	41,0±1,4	43,0±1,5	46,2±1,3*	40,5±0,9
CD4 ⁺ Т-клетки, 10 ⁶ /л	729±50	703±33	691±33	745±44	755±57
CD8 ⁺ Т-клетки, %	30,2±1,1	29,2±1,0	29,5±1,0	30,2±1,1	28,2±1,0
CD8 ⁺ Т-клетки, 10 ⁶ /л	528±39	501±30,5	480±26	486±32	505±32
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,4±0,09	1,4±0,09	1,4±0,06	1,5±0,07	1,4±0,08
CD16 ⁺ NK-клетки, %	10,3±1,1*	14,1±1,5 [^]	11,3±1,0*	11,6±1,1*	16,4±1,35
CD25 ⁺ Т-клетки, %	10,1±0,7*	5,7±1,0 [^]	11,3±0,7*	10,8±0,6*	5,5±0,6
CD72 ⁺ В-клетки, %	7,3±0,7*	11,4±1,0 [^]	6,5±0,7*	6,9±0,6*	11,8±1,4
CD72 ⁺ В-клетки, 10 ⁶ /л	127±15*	206±23,5 [^]	104±12*	113±13*	192,4±15,6
Спонтанная пролиферация лимфоцитов, имп/мин	1174±126	832±71 [^]	1130±96	1060±92	855,4±245
Стимуляция пролиферации лимфоцитов ФГА, имп/мин	42724±5331	46480±4486	42630±5890	31620±4190	47640±9810
Индекс стимуляции	39,6±5,1	60,0±6,1 [^]	48,5±12,0	36,0±6,9	50,6±8,0
Фагоцитарный индекс нейтрофилов, %	77,3±2,5*	87,1±1,7 [^]	73,7±3,2*	75,6±2,4*	89±3,2
Фагоцитарный индекс моноцитов, %	59,9±3,1*	78,85±1,9 [^]	56,0±3,6*	63,3±3,0*	81±4,6
Спонтанная хемилюминесценция нейтрофилов, мв/мин	12,3±1,0*	16,3±2,0	13,0±1,1	13,7±1,1	18,0±2,4
Хемилюминесценция при стимуляции зимозаном, мв/мин	205±22,5	215±16,6	189±20,7	186±14,4	210±19
Индекс стимуляции	47,8±3,3	48,2±3,0	46,3±2,8	45,4±3,3	47,4±4,0
Внутриклеточный киллинг нейтрофилов, %	28,1±1,6	33,1±1,5 [^]	26,0±1,0	24,6±1,2	35,0±6,0
IgG, г/л	13,4±0,7	14,3±0,6	12,6±0,6	11,5±0,6	12,6±0,7
IgM, г/л	1,4±0,1	1,4±0,1	1,4±0,1	1,3±0,1	1,5±0,12
IgA, г/л	2,2±0,25	2,4±0,18	2,0±0,22	1,5±0,11 ^{^*}	2,0±0,18
ЦИК ед/дл	111,6±7,1*	136,2±8,9 [^]	108,8±6,7*	110,6±7,9*	148±7,3
Термостабильная фракция ЦИК, ед/дл	16,3±4,0*	34,75±4,9 [^]	18,1±3,6*	20,2±4,1*	40±1,0
Антитела (титр):					
E. coli	110±33*	56,5±11,7*	131±50*	135±43,5*	12±3
Staph. aureus	65±31,7	38±11,1	72,5±31,8	61,5±17,7*	18±6
Proteus	17,5±3,3*	45,5±31,7	22,0±4,7*	19,0±4,8*	8,5±1,5
Ps. aeruginosa	30±8,1*	15±3,3*	36,0±15,4	43,0±16,0*	7,8±1,5

1 – до лечения;

2 – после лечения;

* p<0,05 – при сравнении показателей у больных и у лиц контрольной группы;

^ p<0,05 – при сравнении показателей у больных до и после лечения гутталаксом.

трофилов, титр антибактериальных антител) имели тенденцию к нормализации. В группе больных, не получавших гутталакс, достоверных изменений изучаемых показателей не выявлено. Незначительно выраженная тенденция к нормализации отмечена при исследовании таких показателей, как процент CD25⁺-клеток, CD72⁺-клеток, спонтанная пролиферация лимфоцитов и фагоцитарный индекс моноцитов.

Нарушения фекальной микрофлоры у больных с наличием ХЗ и без него имели однотипный характер и отличались степенью выраженности. У больных ХЗ чаще (в 1,4–1,8 раза) наблюдалось снижение количества облигатной (бифидобактерии, энтерококки, E.coli) микрофлоры и увеличение количества гемолитической E.coli и грибов (кандида, плесневые грибы). У больных АВ без ХЗ было увеличено количество кокковых форм микроорганизмов, типичной E.coli и золотистого стафилококка. В обеих группах больных отмечены значительное снижение высеваемости лактобактерий, увеличение высеваемости лактозонегативных энтеробактерий и условно-патогенных микроорганизмов (протей, клебсиелла, цитробактер и др.).

Лечение дисбактериоза в обеих группах больных вызывало позитивные изменения микрофлоры, связанные с восстановлением роста облигатных и снижением высеваемости условно-патогенных микроорганизмов. Положительная динамика состава микро-

флоры (лактобактерии, энтерококки, золотистый стафилококк, грибы и др.) оказалась значительно более выраженной в группе больных с наличием ХЗ, получавших гутталакс, по сравнению с группой сравнения (табл.2).

Нарушение проницаемости тонкой кишки, определяемое по увеличению концентрации ОВА в крови выше 4,0 нг/мл, обнаружено у 26 (47,2%) больных АВ. Нарушение проницаемости у пациентов АВ без ХЗ наблюдалось чаще (10 из 15 – 66,6% больных), чем у больных с наличием ХЗ (16 из 40 – 40%). После лечения гутталаксом отмечена тенденция к снижению концентрации ОВА. У больных, не получавших гутталакс, концентрация ОВА увеличивалась и была достоверно выше, чем у больных опытной группы (табл.3).

Результаты лечения представлены в табл. 4. Среди больных АВ без ХЗ и больных с наличием ХЗ, получавших в комплексе лечения гутталакс, ремиссия заболевания кожи наблюдалась соответственно в 67 и 65% случаев, а среди больных ХЗ, не получавших гутталакса, – в 30% случаев.

Таким образом, у больных АВ появляются качественные и количественные изменения микрофлоры толстой кишки, частота развития которых возрастает при наличии ХЗ. Изменение нормальной микроэкологии толстой кишки в сочетании с нарушением барьер-

Таблица 2

Микрофлора толстой кишки у больных вульгарными угрями и хроническим запором при лечении гутталаксом

Микроорганизмы	Норма в 1 г	Больные вульгарными угрями с наличием запора			
		с гутталаксом (n=20)		без гутталакса (n=20)	
		1	2	1	2
E. coli					
≤10 ⁵	10 ⁶⁻⁷	4(20%)	0*	4(20%)	3(15%)
≥10 ⁸		7(35%)	3(15%)	8(40%)	5(25%)
Лактозонегативные энтеробактерии >5%	<5%	6(30%)	2(10%)	5(25%)	3(15%)
Гемолитическая E. coli	0	7(35%)	3(15%)	8(40%)	5(25%)
Кокковые формы >25%	<25%	4(20%)	2(10%)	4(20%)	2(10%)
Гемолитический стафилококк	0	2(10%)	0	3(15%)	2(10%)
Staph. aureus	0	6(30%)	3(15%)	6(30%)	5(25%)
Энтерококки, ≤10 ⁵	10 ⁶⁻⁷	13(65%)	6(30%)*	14(70%)	9(45%)
Условно-патогенные энтеробактерии, ≥10 ⁴	<10 ³	7(35%)	3(15%)	4(20%)	2(10%)
Грибы:					
плесневые	0	9(45%)	4(20%)	10(50%)	6(30%)
Candida, ≥10 ⁴	<10 ³	12(60%)	6(30%)*	12(60%)	8(40%)
Бифидобактерии, ≤10 ⁷	10 ⁸⁻⁹	15(75%)	8(40%)*	15(75%)	8(40%)*
Лактобациллы, ≤10 ⁵	10 ⁶⁻⁷	19(95%)	8(40%)*	19(95%)	11(55%)*
Клостридии, ≤10 ⁴	10 ⁵⁻⁹	10(50%)	5(25%)	8(40%)	6(30%)

1 – до лечения; 2 – после лечения.

* p<0,05 – между группами больных до и после лечения.

Таблица 3

Концентрация овальбумина у больных вульгарными угрями и хроническим запором при лечении гутталаксом

Лечение больных вульгарными угрями с наличием запора					Больные вульгарными угрями без запоров (n=15)	Контрольная группа (n=25)
абс.число (n=40)	с гутталаксом (n=20)		без гутталакса (n=20)			
	1	2	1	2		
9,0±2,6* (нг/мл)	11,0±4,6*	5,3±2,4	7,0±2,6*	12,5±2,7**	25,6±7,9***	1,0±0,4

1 – до лечения; 2 – после лечения.

* p<0,05 – между группами больных и контрольной группой.

** p<0,05 – между группами больных, леченных и нелеченных гутталаксом.

*** p<0,05 – между группами больных вульгарными угрями с наличием запоров и без запоров.

Таблица 4

Результаты лечения вульгарных угрей у больных с хроническим запором

Результаты лечения	Больные вульгарными угрями с наличием запора		Больные вульгарными угрями без запора (n=15)
	с гутталаксом (n=20)	без гутталакса (n=20)	
Ремиссия	13(65%)	6(30%)*	10(66,7%)
Улучшение	7(35%)	12(60%)	5(33,3%)
Без изменений	0	2(10%)	0

* p<0,05 – между группами больных вульгарными угрями с наличием запоров, леченных и нелеченных гутталаксом.

ной функции ведет к диффузии в кровеносное русло токсических и антигенных метаболитов бактерий и является фактором, способствующим развитию и поддержанию воспалительных процессов и аллергических реакций вне ЖКТ, включая заболевания кожи [1,4,5,15]. Как показано нами ранее, наличие дисбактериоза при AV повышает резистентность вульгарных угрей к терапии и удлиняет срок наступления ремиссии до 6–8 мес, в то время как у больных без дисбактериоза этот срок составляет 2–3 мес [3].

Нарушение барьерной функции подтверждается обнаружением повышенной проницаемости тонкой кишки для ОВА почти у половины больных AV. Значимость теста определения концентрации ОВА в крови после пищевой нагрузки для оценки проницаемости тонкой кишки установлена у больных пищевой аллергией, энтеритами и неспецифическими колитами [10,18]. Механизмы нарушения проницаемости у больных AV не изучены, однако с определенной долей вероятности можно предполагать роль сопутствующих патологических процессов в верхних отделах ЖКТ, хотя прямой зависимости между данными эзофагогастроскопии и концентрацией ОВА не установлено. Косвенно это подтверждается тем, что только у 10,5% больных AV отсутствовали диспептические жалобы и нарушения стула [3].

Иммунологические исследования у больных AV выявили комплексные изменения клеточного и гуморального иммунитета, заключающиеся как в активации (увеличение количества CD25⁺T-клеток, несущих

рецептор для ИЛ-2, пролиферации лимфоцитов, титров антибактериальных антител), так и в супрессии (снижение количества CD4⁺ T-клеток, CD16⁺ НК-клеток, CD72⁺ В-клеток, показателей фагоцитоза, концентрации ЦИК) иммунокомпетентных клеток. Спектр и степень иммунологических изменений более выражены у больных AV в сочетании с ХЗ. Это в большей мере относится к процессу фагоцитоза: обнаружено снижение поглотительной функции нейтрофилов и моноцитов (фагоцитарный индекс), угнетение O₂-зависимых механизмов бактерицидности (показатели ХМ) и завершенности фагоцитоза по отношению к золотистому стафилококку (показатель внутриклеточного киллинга нейтрофилов).

В этой группе больных были также значительно снижены способность к образованию ЦИК и их стабильность (концентрация ЦИК и их термостабильной фракции). Нарушение стабильности ЦИК, связанное в значительной степени со снижением аффинности антител, является существенным фактором, свидетельствующим о недостаточности антибактериального иммунитета [8,9].

Проведенные исследования показали, что у больных AV с наличием ХЗ обнаруживаются системные иммунологические изменения, которые могут рассматриваться как вторичное иммунодефицитное состояние, проявляющееся в большей степени в супрессии фагоцитарной функции; эти изменения наряду с нарушениями толстокишечной микрофлоры и проницаемости тонкой кишки объясняют наличие

инфекционного синдрома в виде хронических воспалительных заболеваний с локализацией вне органов ЖКТ и более тяжелое течение АВ.

Стимуляция моторики толстой кишки гутталаксом оказывает достоверное нормализующее влияние на показатели системного иммунитета, микро-

флоры и значительно увеличивает частоту наступления ремиссии у больных АВ с наличием ХЗ, что подтверждает полученные нами ранее аналогичные данные у больных ХЗ с тяжелой степенью нарушения транзита по толстой кишке при лечении их дульколаксом [16,17].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурнашева Р.Х., Рахматуллина, Н.М. Гумерова А.М. Крапивница и хронические очаги инфекции // Казан.мед.журн. – 1995. - №1. – С.50–52.
2. Бухарин О.В., Вальшев А.В. Факторы персистенции кишечной микрофлоры при дисбиозе // Вестн.РАМН. – 1997. - №3. – С.19-22.
3. Волкова Л.А., Халиф И.Л., Кабанова И.Н. Влияние дисбактериоза кишечника на течение вульгарных угрей. // Клин.мед. – 2001. - №6. – С.39-41.
4. Воробьев А.А. Дисбактериоз – актуальная проблема медицины // Вестн.РАМН. – 1997. - №3. – С.4–7.
5. Жуматова Г.Г., Шмардина Э.Б., Жумагулов О.Б. Дисбактериоз кишечника и его клиническое значение при экземе и нейродермите у детей // Современные методы диагностики и терапии в дерматологии. – Алма-Ата. – 1990. – с.89-92.
6. Земсков В.М., Барсуков А.А., Безносенко С.А. и др. // Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.:ВНИРО, 1995. – С.156-160.
7. Кабанова И.Н. Клиническое значение радионуклидных исследований в диагностике хронических запоров // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1998.
8. Конович Е.А., Халиф И.Л. Снижение термостабильности иммунных комплексов при послеоперационных осложнениях у больных с заболеваниями толстой кишки // Актуальные проблемы колопроктологии. – Иркутск, 1999. – С.466–467.
9. Кулаков А.В., Климова С.В., Ярилин Д.А. и др. Изучение аффинности естественных антител сыворотки крови человека к компоненту клеточной стенки бактерий – глюкозаминилмурамилдипептиду, обладающему адьювантной активностью // Иммунология. – 1997. – №1. – С.21–25.
10. Лоранская И.Д. Неспецифические колиты и синдром раздраженной толстой кишки: патогенетические механизмы воспаления, диагностика и прогноз // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2000. – 42 с.
11. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Парфенов А.И. и др. Метод оценки барьерной функции тонкой кишки: // Методич. рекомендации. – М., 2001.
12. Мальберг К. Реакция гемагглютинации // Иммунологические методы / Под ред. Г.Фримеля: Пер. с нем. – М., 1987. – С.211–219.
13. Николаенко В.Н. Лопатина Т.К., Поспелова В.В. и др. Влияние биопрепарата ацилакта на иммунную систему детей, больных атопическим дерматитом // Иммунология. – 1996. – №2. – С.54–57.
14. Пинегин Б.В., Ярилин А.А., Симонова А.В. и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов. – М., 2001. – С.5–10, 31–37.
15. Hartung T., Sauer A., Herman C. et al. Overactivation of the Immune System by translocated bacteria and bacterial products // Scand.J.Gastroenterol. – 1997. – Vol.32. – Suppl.222. – P.98–99.
16. Khalif I., Konovitch E., Kabanova I., Maximova I. Cellular and humoral Immunity of patients with Chronic Constipation under bisacodyl treatment // 8th Congress of the Europ. Council of Coloproctology. – Prague, 2001. – P.235-240.
17. Khalif I., Konovitch E., Maximova I. Intestinal microflora in chronically constipated patients treated with Dulcolax // Gut. – 2002. – Vol.51. – Suppl. III. – A266.
18. Nogaller A.M., Lunjakov A.S., Mazo V.K. Intestinal absorption in patients with food allergy and chronic enteritis // 3rd United Europ. Gastroenter. Week. Abstracts. – Oslo, 1994. – P.201.
19. Plewig G., Kligman A.M. Acne and Rosacea. – Berlin, 1993.
20. Report of Committee on Clinical Immunology of the IUIS // Eur.J.Immunol. – 1976. – N6. – P.231–34.
21. Strauss I.S. Pathogenesis of acne // International meeting on clinical dermatology. – 1996. – P.10–13.

SUMMARY

Influence of chronic constipation on a state of intestinal microflora, immunodefence and permeability in acne vulgaris patients

I.L. Khalif, Ye.A. Konovich, L.A. Volkova

Fifty-five patients with acne vulgaris and large intestine dysbiosis were inspected. In 40 of them functional constipation was confirmed by radionuclide investigation. The impaired permeability of small bowel for ovalbumin in 47,2% of the patients with acne vulgaris did not correspond to the presence of constipation. All patients took traditional treatment for intestinal microflora changes and local treatment of acne vulgaris, of them 20 patients additionally received Guttalax for 3 months. The intake of laxatives had normalizing effect on the majority of initially changed immune parameters, spectrum and quantity of microflora of the large intestine and permeability of intestinal wall. The remission of dermatological disease in patients with constipation, receiving laxative, was seen in 65%, in patient not taking Guttalax - in 30%.

Keywords: acne vulgaris, constipation, Guttalax, intestinal microflora.

Изменение содержания ДНК в ядрах клеток опухоли при раке молочной железы после проведения предоперационной лучевой терапии

Г.Г. Автандилов, Е.В. Кижаяев, С.М. Банов

(Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения РФ, Москва)

РЕЗЮМЕ

С целью выявления особенностей пролиферативной активности и содержания ДНК в ядрах клеток опухоли при раке молочной железы проведено микроспектрофотометрическое исследование гистологических препаратов операционного материала от 7 пациентов с данной патологией, которым не проводили предоперационное лучевое лечение, и 20 пациентов, которым была проведена предоперационная лучевая терапия в режиме среднего фракционирования дозы излучения. Установлены увеличение плоидности ядер и снижение пролиферативной активности клеток опухоли у больных после предоперационного облучения, что свидетельствует о лучевом повреждении опухоли. На основании полученных данных сделан вывод, что микроспектрофотометрическое исследование является перспективным методом оценки эффективности предоперационной лучевой терапии у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак, ДНК, гистология, микроспектрофотометрия, молочная железа.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место среди злокачественных новообразований, диагностируемых у женщин. Несмотря на определенные успехи в лечении этих больных, смертность вследствие генерализации процесса остается высокой.

Эффективность лучевого лечения злокачественных опухолей, планирование лучевого воздействия и прогнозирование его результатов ставят задачи определения и учета радиобиологических, морфологических и молекулярно-биологических характеристик популяций клеток опухоли у больных РМЖ. Результаты предоперационной лучевой терапии у этих больных определяются многовариантностью биологических характеристик РМЖ. В последние годы сложилось мнение, что некоторые из этих признаков, в частности пролиферативная активность клеток опухоли и содержание в их ядрах ДНК, несут в себе важную дополнительную информацию об агрессивности опухолевого процесса [10].

В последние три десятилетия в нашей стране проводят интенсивные исследования с целью определения количества ДНК в ядрах клеток опухоли и их

плоидности [1–3, 5]. В связи с усовершенствованием аппаратной и программной частей сканирующих микроспектрофотометров процедура определения ДНК в ядрах клеток опухоли стала менее трудоемкой и более информативной.

Необходимо отметить, что в России создано новое направление морфоцитометрических исследований – диагностическая плоидометрия [1, 2, 6]. Проведена серия работ по выявлению изменений генетического аппарата ядер клеток с учетом коррелятивной связи между числом хромосом и количеством ДНК в ядрах клеток [1–3, 5]. Установлено, что содержание ДНК в интерфазных ядрах клеток может служить объективным тестом при определении плоидности ядер и гетерогенности пролиферирующих клонов клеток [3]. Впервые также была установлена закономерность: первое удвоение количества генетического материала в ядрах клеток свидетельствует о дисплазии ткани, второе – о злокачественном характере новообразования [1, 2, 4].

Плоидометрия [1] дает возможность выявлять в цитологических и гистологических препаратах долю клеток с ядрами, содержащими разное количество

ДНК в диплоидной (количество ДНК в ядре от 2 с до 4 с) и анеуплоидной (количество ДНК в ядре более 4 с) частях клеточной популяции, и изучать эти показатели после проведения лучевой терапии с использованием различных режимов фракционирования дозы излучения.

Анализ результатов многочисленных исследований, проведенных на опухолях разного типа, локализации и размера, встречающихся у человека, показал, что анеуплоидия для большинства опухолей является неблагоприятным прогностическим признаком [10, 12].

Данные об изменении содержания ДНК в ядрах клеток опухоли в процессе лучевой терапии противоречивы. Одни авторы считают, что в ходе успешного лучевого лечения количество ДНК в ядрах анеуплоидных клеток уменьшается быстрее, чем диплоидных [12]. Другие исследователи полагают, что увеличение числа анеуплоидных клеток в опухоли или появление их в ходе лучевой терапии, наоборот, можно считать благоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о достаточно высокой эффективности лечения [14]. Используемые в настоящее время анализаторы изображения позволяют уточнить плоидометрическую характеристику лучевого повреждения клеток опухоли при РМЖ.

Цель работы: оценка изменений содержания ДНК в ядрах клеток опухоли при РМЖ после проведения лучевого лечения при среднем фракционировании дозы излучения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу исследования положены данные, полученные при морфометрическом исследовании ядер опухолевых клеток в гистологических срезах операционного материала от 20 больных РМЖ, которым было проведено комбинированное лечение в Радиологической клинике РМАПО МЗ РФ. В качестве группы сравнения использован операционный материал от 7 пациенток, которым не проводили предоперационное лучевое лечение. Возраст больных от 30 лет до 71 года. По стадиям заболевания больные распределены следующим образом: T2N0M0 – 26,7%, T2N1M0 – 46,7%, T3N0M0 – 13,3%, T4N0M0 – 6,7%, T4N3M0 – 6,7%. При гистологическом исследовании операционного материала в 46,7% случаев установлен инфильтративный протоковый рак, в 33,3% – инфильтративный дольковый рак, в 20% – комбинация инфильтративного протокового и долькового рака.

До операции проводили облучение молочной железы и подключично-подмышечной зоны. Разовая очаговая доза составляла соответственно 5,4 и 4,5 Гр при ритме облучения 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза – 27 и 22,5 Гр (ВДФ 76 и 56). Во всех слу-

чаях операцию выполняли через 1–3 дня после окончания предоперационной лучевой терапии. Спустя 8–12 дней после радикальной мастэктомии проводили облучение надключичной и парастеральной зон в режиме классического фракционирования до суммарных очаговых доз 44–46 Гр [12].

Для плоидометрических исследований использован анализатор изображений «Имаджер-ЦГ» (Россия) с вариантом компьютерной программы «Автан-Сан». При изучении гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином в соответствии с требованиями Международной гистологической классификации, диагностирована аденокарцинома молочной железы различной степени дифференцировки. С парафиновых блоков дополнительно изготавливали срезы толщиной 8 мкм и окрашивали их по Фельгену (без докраски фона). На участках этих срезов, на которых при данной патологии чаще всего происходят изменения, проводили сравнительную микроспектрофотометрию по Автандилову, при этом за единицу «тканевого стандарта» плоидности принимали половину интегральной яркости ядер малых лимфоцитов в том же срезе. Значения интегральной яркости ядер клеток РМЖ автоматически сравнивали со стандартным значением интегральной яркости и получали показатели плоидности в изучаемых ядрах клеток опухоли. С учетом гистограммы распределения ДНК в ядрах изучаемых клеток выделяли интервалы клеток с диплоидными и анеуплоидными ядрами.

Количество ДНК (в единицах плоидности) рассчитывали путем простого умножения количества клеток в диплоидной (или анеуплоидной) части популяции на их плоидность. Для статистической обработки данных был применен непараметрический аналог дисперсионного анализа – метод Крускала – Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам изучения гистограмм плоидности ядер в срезах опухолевой ткани пациенток, которым не проводили предоперационную лучевую терапию, средневзвешенная плоидность ядер составила 5,08 с. Это согласуется с ранее установленными закономерностями суперпродукции ДНК как основного признака пролиферации, злокачественного перерождения ткани и прогрессии опухолевого процесса [2].

При этом доля клеток, находившихся в диплоидной части популяции (<4 с), составила 49,6%, а содержание ДНК в ядрах этих клеток – 32,9% от всей исследованной популяции клеток. Количество клеток, находившихся в анеуплоидной части популяции (>4 с), достигало 50,4%, на их долю приходилось 67,1% общего количества ДНК.

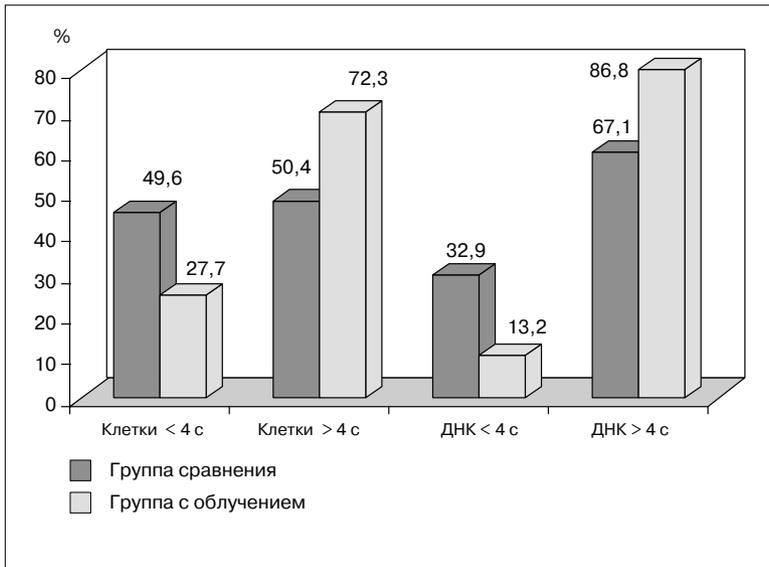


Рис. 1. Доля клеток и содержание в них ДНК в диплоидной и анеуплоидной частях клеточной популяции в контрольной группе пациенток и в группе больных, которым проведено предоперационное облучение.

В гистологических препаратах больных РМЖ, которым была проведена предоперационная лучевая терапия, средневзвешенная плоидность значительно выросла и составила 6,44 с ($p < 0,01$). В этом случае количество клеток, находившихся в диплоидной части популяции, уменьшилось до 27,7%, а содержание ДНК в ядрах этих клеток – до 13,2%. В то же время

количество клеток, находившихся в анеуплоидной части популяции, составляло 72,3%, в них содержалось 86,8% общего количества ДНК в ядрах исследованных клеток на изучаемом срезе (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате проведения предоперационной лучевой терапии происходит существенное увеличение содержания ДНК в ядрах клеток анеуплоидной части популяции.

При качественном анализе гистограмм плоидности в сравниваемых группах больных обращает на себя внимание уменьшение доли ядерной ДНК в диплоидном диапазоне клеток в группе больных, которым была проведена предоперационная лучевая терапия, по отношению к группе сравнения. В анеуплоидном диапазоне клеток доля ядерной ДНК в клетках опухоли у больных, которым перед операцией было проведено облучение, превышает аналогичный показатель в контрольной группе, достигая максимума в интервале 7–12 с (рис. 2).

В связи с полученными данными научный и практический интерес представляют результаты сравнительной оценки пролиферативной активности клеток опухоли при РМЖ. При анализе диплоидной части популяции установлено, что в группе сравнения доля клеток, находившихся в фазе G0/G1, состави-

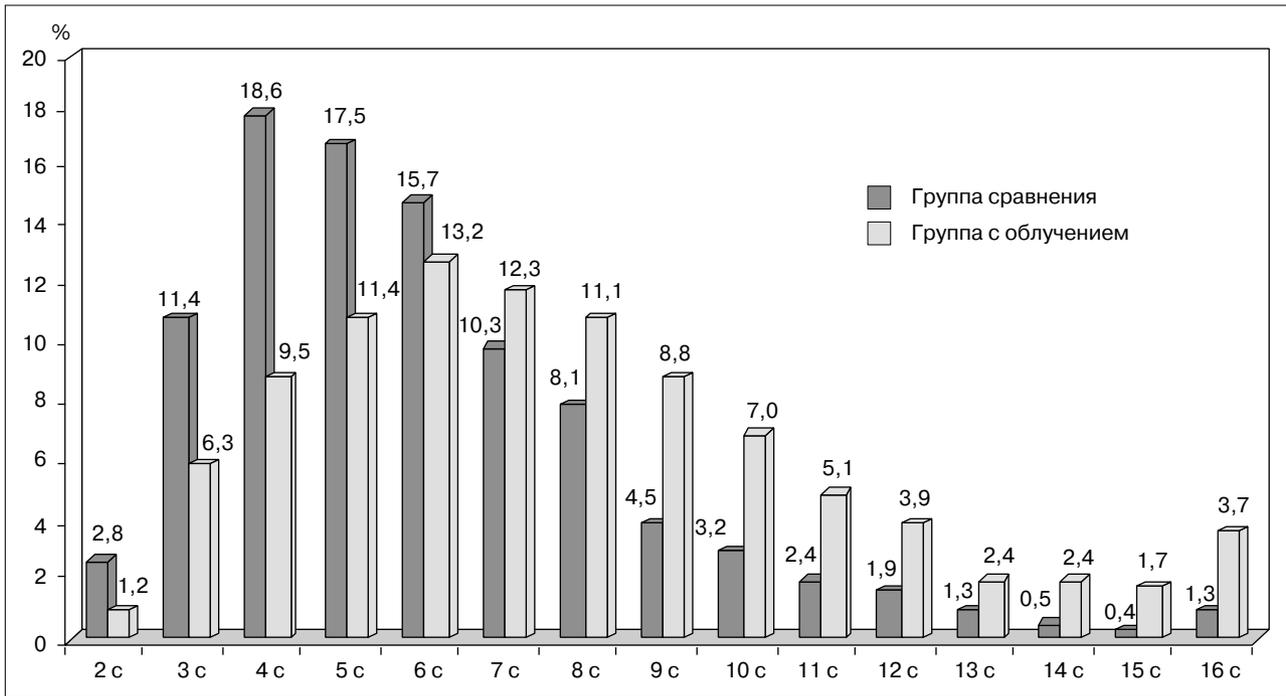


Рис. 2. Распределение ДНК в ядрах клеток опухоли при РМЖ в сравниваемых группах больных.

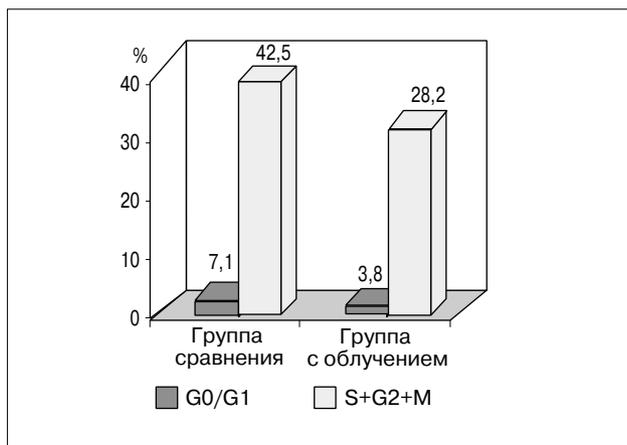


Рис. 3. Показатели пролиферативной активности клеток опухоли в изучаемых группах больных.

ла 7,1%, а в фазах S+G2+M – 42,5%. В группе пациентов, которым была проведена предоперационная лучевая терапия, аналогичные показатели составили соответственно 3,8 и 28,2%, что свидетельствует о выраженном снижении пролиферативной активности опухолевых клеток после проведения предоперационной лучевой терапии (рис. 3).

Увеличение содержания ядерной ДНК в опухолях после лучевого воздействия, по-видимому, обусловлено тем, что ионизирующее излучение повреждает механизм клеточного деления, приводя к появлению клеток с полиплоидными ядрами.

Механизм образования полиплоидных ядер сложен и недостаточно изучен. В клеточном цикле существует ряд так называемых контрольных точек, прохождение которых возможно лишь в случае нормального завершения предыдущих этапов и отсутст-

вия радиационных поломок. Выделяют по меньшей мере четыре такие точки: G1, S, G2 и «точку проверки сборки веретена деления» в митозе. В последней, контрольной, точке во избежание неправильного распределения хромосом клетки задерживаются в метафазе до тех пор, пока все кинетохоры не будут прикреплены к микротрубочкам. Разрушение неприкрепленных кинетохор ионизирующим излучением инициирует начало анафазы, в ходе которой происходит отставание хромосом, не прикрепленных к веретену деления, результатом чего и является неравномерное распределение генетического материала между двумя образующимися ядрами клеток. Возможен выход клеток из митотического цикла в фазе митоза без разделения генетического материала между ядрами (эндомитоз). В последующем в контрольной точке фазы G1 при выявлении генетических повреждений происходит активизация процессов апоптоза по p53-зависимому пути или в соответствии с иным механизмом.

Таким образом, при микроспектрофотометрическом исследовании содержания ДНК в ядрах клеток установлено, что в отличие от нормальных клеток протокового и долькового эпителия при РМЖ образуются клетки с увеличенной ploidy ядер. После лучевого воздействия наблюдается увеличение количества ДНК в ядрах сохранившихся клеток опухоли. Это указывает на лучевое повреждение опухоли и отражает факт реализации задач предоперационной лучевой терапии. На практике определение содержания ДНК в ядрах опухолевых клеток может быть использовано в качестве одного из объективных морфологических критериев повреждения клеток опухоли при РМЖ под действием ионизирующего излучения.

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.* Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1980.
4. *Автандилов Г.Г.* Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. – М.: Медицина, 1984.
5. *Автандилов Г.Г.* Индекс клональной пролиферации и его изменения в процессе озлокачествления ткани // *Вопр. онкол.* – 2000. – № 4. – С. 423–425.
6. *Автандилов Г.Г.* К вопросу о гистологической номенклатуре и классификации стадий канцерогенеза в молочной железе // *Вопр. онкол.* – 2000. – № 2. – С. 26–28.
7. *Автандилов Г.Г.* Пloidометрия – новое направление в совершенствовании дифференциальной гистоцитологической диагностики стадий развития опухолей // *Вестн РАЕН.* – 2001. – № 1. – С. 29–33.
8. *Автандилов Г.Г., Сватко Л.Г., Алиматов Х.А.* Изменение содержания ДНК в ядрах клеток рака глотки под влиянием лучевой терапии // *Вопр. онкол.* – 1982. – № 4. – С. 3–6.
9. *Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханавили Г.Н.* Рак молочной железы – М.: Медицина, 1985.
10. *Гуляк Н.С.* Пролиферативная активность и ploidy ДНК рака молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – М., 1996.
11. *Даценко В.С., Кижжаев Е.В., Виноградов Л.И.* Лучевая терапия в комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы. – М.: РМАПО, 1999.
12. *Деденков А.Н., Пелевина И.И., Саенко А.С.* Прогнозирование реакции опухоли на лучевую и лекарственную терапию. – М.: Медицина, 1987.
13. *Календо Г.С.* Системная защитная реакция популяции опухолевых клеток на облучение в больших дозах // *Радиационная биология и радиоэкология.* – 1997. – № 4. – С. 522–525.
14. *Atkin N.B., Kay R.* Prognostic significance of modal

DNA value and other factors in malignant tumours, based on 1465 cases // Brit. J. Cancer. – 1979. – Vol. 40. – P. 210–221.

15. *Bacus J.W., Bacus J.V.* A method of correcting DNA ploidy measurements in tissue sections // Modern Pathol. – 1994. – Vol. 7. – P. 652–664.

SUMMARY

Change of DNA contents in cell nuclei at breast cancer after preoperative radiological therapy

G.G. Avtandilov, Ye.V. Kizhayev, S.M. Banov

Microspectrophotometric investigation of resected tissue specimens was carried out in 7 patients with breast cancer not treated preoperatively, and in 20 patients with preoperative radiation therapy at average fractionating dose. The aim of investigation was to reveal features of proliferative activity and contents of DNA in cells nuclei of breast cancer. Increased ploidy of nuclei and decreased proliferative activity of tumor cells in patients after preradiation was found, that indicate radiological damage of tumor. Obtained data specifies, that microspectrophotometric investigation is a promising method of evaluation of preoperative radiological therapy efficacy in the patients with breast cancer.

Keywords: cancer, DNA, histology, microspectrophotometry.

Алгоритм обследования больных распространенным и диссеминированным раком желудка. Оценка диагностической ценности различных методов исследования

А.Н. Абдихакимов, М.И. Давыдов, Б.К. Поддубный, А.Н. Губин, М.Д. Тер-Ованесов, В.А. Марчук
(Российский онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина РАМН)

РЕЗЮМЕ

Представлен алгоритм обследования больных распространенным и диссеминированным раком желудка. Раздельно проанализированы методы интрамуральной и системной распространенности опухоли с определением их диагностической ценности. Представленные методы диагностики позволяют с высокой степенью достоверности определить стадию процесса и обеспечивают адекватное клиническое стадирование.

Ключевые слова: распространенный и диссеминированный рак желудка, инструментальная диагностика, диагностическая ценность, стадирование.

Клиническая картина при распространенном и диссеминированном раке желудка (РЖ) чрезвычайно разнообразна. Она зависит от локализации опухоли, ее размеров, клинико-анатомической формы роста, гистологического строения, характера и особенностей метастазирования, вовлечения окружающих структур, характера осложнений.

Обследование пациента РЖ независимо от стадии заболевания должно включать оценку местной и системной распространенности заболевания, а также соматического статуса с целью определения функциональной операбельности пациента.

Исследование интрамуральной распространенности опухоли. Для определения интрамуральной распространенности всем больным выполняют рентгенологическое и эндоскопическое исследование. Полученные результаты могут дать исчерпывающую информацию об особенностях опухолевого роста в просвете желудка: локализации опухоли, протяженности поражения, анатомической форме роста, степени сужения просвета, переходе инфильтрации на пищевод и двенадцатиперстную кишку, наличии «пылевидных» имплантационных метастазов. Наряду с этим перечисленные исследования при осложненном клиническом течении позволяют

оценить вероятность осложнений – обширного и глубокого распада с опасностью перфорации, кровотечения из опухоли [1, 2, 6, 10].

Исследование системной распространенности опухоли. Методы исследования системной распространенности РЖ разделяют на инвазивные и неинвазивные.

Неинвазивные методы позволяют выявить в основном лимфогенную и гематогенную распространенность процесса (имеется в виду состояние лимфатических узлов регионарных этапов метастазирования, наличие гематогенных метастазов), однако их значимость для верификации интраперитонеальной распространенности или другого вида органного метастазирования (дифференциальная диагностика имплантационных метастазов) при РЖ достаточно низка. К этим методам относятся УЗС, КТ.

Методы радиоизотопного исследования метастатического поражения абдоминальных и медиастинальных лимфоколлекторов, паренхимы печени из-за низкой чувствительности и специфичности при возможности выполнения УЗС и КТ в последнее время применяют крайне редко.

Ультразвуковое исследование стенок желудка и других прилежащих структур – печени, забрюшин-

ного пространства, других отделов брюшной полости, периферических групп лимфатических узлов (лимфоколлекторов шейно-надключичной области), а также возможных зон отдаленного лимфогематогенного и имплантационного метастазирования – должно быть выполнено у всех больных РЖ.

Метод не является инвазивным, не имеет побочных эффектов, характеризуется высокой чувствительностью (до 96%) и специфичностью (до 87%) [8, 11, 12].

Место КТ в диагностике распространенных форм РЖ в последнее время благодаря применению современных спиральных томографов и методов контрастирования (прием пероральных контрастных растворов с одновременным выполнением контрастирования сосудов чревной группы) в сочетании с возможностью построения трехмерного изображения однозначно определено [14,15]. Комплексное применение УЗС и КТ в достаточной мере может определить степень вовлечения в процесс окружающих структур.

К *инвазивным методам*, определяющим интраперитонеальную и системную распространенность процесса при РЖ, относится лапароскопия. При уточняющей диагностике распространенных форм рака желудка диагностической лапароскопии отводится ведущая роль как важному этапу клинического стадирования.

При прорастании опухоли серозной оболочки, врастании в окружающие структуры, а также при определении обширности и локализации диссеминации по брюшине все большее клиническое применение во всем мире находит лапароскопия [3, 9, 13]. Обоснованием для ее проведения при РЖ следует считать высокую частоту интраперитонеальной диссеминации. Метод открывает возможности и для взятия смывов с брюшины либо визуального определения наличия асцита с последующим изучением его характера – наличия в смывах клеток *cytol(+)* или *cytol(-)* [4, 9].

Методы инвазивной и неинвазивной диагностики позволяют с достаточно высокой степенью достоверности определить стадию процесса. Тем не менее, несмотря на значительное повышение разрешающей способности диагностических процедур, отработку и оптимизацию методик исследования, часто окончательное заключение об истинной распространенности процесса с возможностью выполнения радикальной операции, к сожалению, удается получить только при интраоперационной «острой» ревизии.

Основным критерием диагностической ценности любого метода исследования является его эффективность, или, точнее, информативность. При каждом из применяемых методов инструментального обследования распространенность процесса можно оценить в относительно различных (взаимодополня-

ющих) аспектах. Применяемые методы неинвазивного инструментального исследования различаются не только тем, что по их данным анализируют различные параметры интрамуральной, лимфогенной и системной (интраперитонеальной или органной) распространенности, но и тем, что информативность диагностических заключений при них неодинакова.

Нам представлялось целесообразным сравнительное изучение диагностической значимости (чувствительность и специфичность методов) компьютерной томографии (КТ), ультразвукового сканирования (УЗС) и лапароскопии органов брюшной полости.

Материалы и методы. Для сравнительного исследования показателей чувствительности и специфичности диагностических методов исследования проведен анализ 224 больных распространенным и диссеминированным РЖ, оперированных в РОНЦ РАМН за период с 1989 по 1999 г. Группа оперированных больных подобрана с целью сравнения данных предоперационного исследования с данными интраоперационной ревизии. У всех пациентов одновременно изучали информативность всех трех методов исследования – КТ, УЗС и лапароскопии. Критерии специфичности и чувствительности рассчитывали согласно рекомендациям М.В. Данилова и В.Д. Федорова [5]. Задачи сравнительного изучения указанных методов исследования были сформулированы в следующем порядке:

- изучение специфичности и чувствительности при определении степени вовлечения окружающих структур при местно-распространенном (pT4) РЖ;
- определение информативности методов для установления лимфогенных метастазов на втором (N2) и третьем (парааортальный N3) этапах метастазирования;
- изучение ценности представленных методов исследования для диагностики гематогенного метастазирования на примере метастазов в печень;
- определение эффективности методов для выявления интраперитонеальной диссеминации процесса и асцита.

Результаты и обсуждение. Наибольшей чувствительностью и специфичностью в установлении степени вовлечения окружающих структур при местно-распространенном (pT4) РЖ обладает лапароскопия – 68,8 и 85,7% (табл. 1). При этом УЗС уступает по чувствительности и специфичности как КТ, так и лапароскопии. Естественно, что речь не идет об определении истинности характера вовлечения окружающих структур, так как это прерогатива морфологического метода. Тем не менее указание на наличие визуальных признаков вовлечения окружающих структур позволяет значительно четче спланировать адекватный объем хирургических вмешательств. Следует подчеркнуть еще один немаловаж-

Таблица 1

Сравнительное изучение показателей информативности КТ, УЗС и лапароскопии при оценке распространенности процесса

Распространенность процесса	УЗС		КТ		Лапароскопия	
	чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %
Определение степени вовлечения окружающих структур при местно-распространенном (pT4) РЖ	31,2	78,6	43,7	80,3	68,8	85,7
Диагностика лимфогенных метастазов: на втором (N2) и третьем (парааортальный N3) этапах метастазирования	53,7	73,2	47,5	86,8	Сравнение некорректно	
Диагностика лимфогематогенного метастазирования на примере метастазов в печень	43,3	86,8	64,4	96,1		
Выявление интраперитонеальной диссеминации процесса и асцита	53,3	80,9	73,3	95,5	20,0	76,8
	38,7	63,9	22,5	71,5	85,0	96,3

ный фактор диагностики – определение выхода процесса на серозу, что предшествует этапу вовлечения в процесс окружающих структур. Другие методы среди изучаемых, кроме лапароскопии, не могут выявить выход процесса на серозу. Чувствительность лапароскопии при этом составила 93,7%, а специфичность – 86,6%, что свидетельствует о высокой информативности данного метода.

Для определения лимфогенных метастазов на втором (N2) и третьем (парааортальный N3) этапах метастазирования изучение информативности инструментальных методов исследования также актуально. Но сравнение УЗС и КТ с лапароскопией в данном случае нам представляется некорректным, так как лапароскопический метод не может охарактеризовать состояние забрюшинных и парааортальных лимфоузлов. Для диагностики метастазов на втором этапе лимфогенного метастазирования (N2) чувствительность УЗС, как ни странно, оказалась лучше, чем КТ, – 53,7% против 47,5%, хотя разница не достоверна. Более специфичным было все же КТ-исследование – 86,8% по сравнению с более низкой специфичностью УЗС – 73,2%.

При диагностике метастазов в парааортальные лимфоузлы (N3) УЗС по чувствительности (43,3%) и специфичности (86,8%) уступает КТ, т.е. способность эхографии выявлять метастазы в забрюшинные парааортальные лимфоузлы оказалась ниже, чем у КТ. Высокие цифры чувствительности (64,4%) и специфичности (96,1%) КТ делают его методом выбора при исследовании более отдаленных этапов лимфогенной распространенности.

Методом выбора при выявлении гематогенных метастазов в печень является КТ, характеризующаяся высокими показателями чувствительности и специфичности – 73,3 и 95,5%. Чувствительность УЗС и лапароскопии в выявлении гематогенных метастазов в печень, по нашим данным, невелика – 53,3 и 20,0% соответственно, однако специфичность УЗС достаточно высока – 80,9%. Таким образом, если при УЗ-исследовании делали заключение о наличии эхографических признаков метастазов в печени, то оно, как правило, было верным. Несмотря на то что методом выбора при выявлении гематогенных метастазов в печень оказалась КТ, тем не менее УЗС по информативности не уступает ей. Поэтому, учитывая более низкую стоимость и доступность УЗИ, его использование для диагностики метастазов РЖ в печень представляется целесообразным.

Диагностика интраперитонеальной диссеминации процесса с указанием наличия или отсутствия асцита – особая проблема, поскольку выявление асцита обычно служит отказом от хирургического вмешательства. Однако для выбора конкретного вида лечения требуются уточнение характера и локализации отсеков, а также исследование перитонеального экссудата с целью обнаружения или исключения опухолевых клеток. Значительно менее информативными в выявлении интраперитонеальной диссеминации процесса оказались неинвазивные методы исследования – УЗС и КТ. Следовательно, инвазивный лапароскопический метод для этих целей наиболее информативен: чувствительность – 85,0%, специфичность – 96,3%. Таким образом, лапароскопи-

Таблица 2

Информативность различных предоперационных методов исследования при раке желудка и их корреляция с показателями резектабельности

Методы исследования	Всего больных	Резекционные операции – гастрэктомии и субтотальные резекции – резектабельная опухоль	Пробные и шунтирующие операции, наложение стом – нерезектабельная опухоль
Ультразвуковое сканирование и компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости без лапароскопии	63	41 (65,1 %)	22 (34,9 %)
Сочетание ультразвукового сканирования и компьютерно-томографические исследования органов брюшной полости с лапароскопией	48	39 (81,3 %)	9 (18,7 %)
Всего оперированных	111 (100%)	80 (72,1 %)	31 (27,9 %)

ческий метод является ценным исследованием с высокой разрешающей способностью при обследовании больных с распространенными формами рака желудка.

Возможности лапароскопического метода при визуальной оценке местной распространенности и локальной диссеминации при раке желудка побудили нас сравнить данные лапароскопии с данными других объективных методов исследования. С этой целью был проведен сравнительный ретроспективный анализ информативности изучаемых методов исследования. Больные были разделены на две группы. В первую группу включены 62 пациента, которым выполнялось традиционное рентгеноэндоскопическое исследование в сочетании с УЗ и КТ органов брюшной полости. Лапароскопическое исследование больных этой группы не проводили. Вторую группу составили 46 больных, которым наряду с вышеуказанными методами выполняли диагностическую лапароскопию.

Сравнение информативности изучаемых методов в исследуемых группах проводили с учетом вида хирургического вмешательства, причем основной акцент делали на резектабельность. Таким образом, в группу больных, перенесших резекционные операции, были включены пациенты с резектабельной опухолью после радикальных и паллиативных гастрэктомий и резекций желудка.

Случаи, когда не удалось произвести резекционные операции, охарактеризованы как нерезектабельные, при этом выполняли симптоматические (шунтирующие операции, формирование стом) и пробные вмешательства. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Следует обратить внимание на то, что, по данным литературы последних лет, общая резектабельность среди данного контингента больных варьирует в пределах 33–72% [1,4,10]. Показатели резектабельнос-

ти у наших больных в первой группе (табл. 2) соответствуют этим данным, а во второй даже несколько превосходят их.

Как показал проведенный анализ, у больных первой группы, в комплекс диагностического обследования которых не включали лапароскопию, общий показатель резектабельности составил 65,1%. В то же время во второй группе, где в предоперационном периоде применяли лапароскопическое исследование, этот показатель был значительно выше – 81,3%. На наш взгляд, повышение резектабельности при использовании лапароскопического метода обусловлено улучшением качества отбора пациентов для хирургического лечения с учетом результатов лапароскопии. Приведенные данные наглядно демонстрируют высокую информативность лапароскопии в оценке интраперитонеальной распространенности процесса. В группе больных, подвергнутых лапароскопии, число пробных и шунтирующих операций оказалось достоверно низким по сравнению с контролем ($p < 0,005$). С учетом результатов лапароскопии открывается возможность для оптимизации выбора показаний к паллиативному хирургическому лечению у пациентов с местно-распространенными и локально-диссеминированными опухолями. При этом во многих случаях удается избежать эксплоративного вмешательства в группе пациентов с тотальным канцероматозом брюшины, множественными метастазами в печень или другими проявлениями неоперабельности и проведения комбинированных методов лечения при отсутствии показаний к паллиативным операциям.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что лапароскопия является методом выбора при определении истинной внутрибрюшинной распространенности процесса и должна включаться в стандартный комплекс предоперационных диагностических исследований.

Представленные методы инвазивной и неинвазивной диагностики при комплексном их использовании позволяют в достаточно высокой степени достоверности определить стадию процесса. Вместе с тем каждый из этих методов имеет определенный предел разрешающих возможностей. Только комплексное применение указанных методов инструментальной диа-

гностики обеспечивает адекватное клиническое стадирование.

Окончательное стадирование при распространенных и диссеминированных формах РЖ удается получить только при интраоперационной «острой» ревизии. Это положение еще раз оправдывает необходимость попытки хирургического лечения таких больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бейшембаев М.К.* Хирургическое лечение осложненных форм рака желудка: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1996. – 42 с.
2. *Вашиамадзе Л.А., Пикин О.В.* Место паллиативных операций в лечении распространенного рака желудка: современное состояние проблемы // Рос. онкол. журн. – 2000. – №5. – С. 47–51.
3. *Гуляцев А.В., Зубов Г.С.* О лапароскопии в онкологической практике // Вопр. онкол. – 1985. – № 6. – С.96–99.
4. *Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдикхакимов А.Н., Марчук В.А.* Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования // Практич. онкол. – 2001. – №2. – С.11–18.
5. *Данилов М.В., Федоров В.Д.* Хирургия поджелудочной железы: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995. – 512 с.
6. *Кашин С.В.* Роль эндоскопических методов в диагностике предопухоловой патологии и рака желудка, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Ярославль, 2001. – 22 с.
7. *Марчук В.А.* Закономерности местного распространения и регионарного метастазирования рака желудка: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
8. *Пикин О.В.* Паллиативные операции в лечении распространенного рака желудка: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 22 с.
9. *Поддубный Б.К., Губин А.Н., Кувшинов Ю.П.* и др. Внутривисцеральное ультразвуковое исследование (ВУЗИ) при лапароскопии в онкологии // Эндоскопия в гастроэнтерологии: рациональная организация – передовые достижения: Тезисы докл. IV Японо-Российского симпозиума по эндоскопии пищеварительного тракта. – М., 2002. – С. 15.
10. *Портной Л.М., Казанцев И.А.* Рак желудка – проблемы диагностики // Вестн. рентгенол. и радиол. – 1995. – № 3. – С. 27–33.
11. *Семенченя В.А., Шалимов С.В., Громов М.С., Сметанин В.Н.* Ультразвуковая эхография в комплексной диагностике и хирургическом лечении рака желудка // Рос. онкол. журн. – 1999. – № 3. – С. 43–44.
12. *Степанов С.О., Трофимова Е.Ю., Вашиамадзе Л.А., Бутенко А.В.* Целесообразность интраоперационной ультрасонографии печени при распространенном раке желудка // Рос. онкол. журн. – 1997. – № 4. – С. 43–44.
13. *Чиссов В.И., Максимов И.А., Виноградов А.Л.* и др. Лапароскопия в диагностике распространенности рака желудка // Хирургия. – 1981. – №11. – С. 13–18.
14. *Fukuya T., Honda H., Kaneko K.* et al. Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer // J. Comput. Assist. Tomography. – 1997. – Vol. 21. – P. 73–81.
15. *Takao M., Fukuda T., Iwanaga S.* et al. Gastric cancer: evaluation of triphasic spiral CT and radiologic – pathologic correlation // J. Comput. Assist. Tomography. – 1998. – Vol. 22. – P. 288–294.

SUMMARY

Investigation algorithm for patients with wide-spread and disseminated carcinoma of the stomach. Evaluation of diagnostic accuracy of various methods of investigation

A.N. Abdikhakimov, M.I. Davydov, B.K. Poddubny, A.N. Gubin, M.D. Ter-Ovanesov, V.A. Marchuk

The algorithm of investigation of patients with wide-spread and disseminated stomach cancer is presented. The methods of assessment of intramural tumor spread and metastasing are analyzed with definition of their diagnostic accuracy. Presented methods of diagnostics allow determining a stage of tumor with high reliability.

Keywords: wide-spread and disseminated stomach carcinoma, instrumental diagnostics, diagnostic accuracy, staging.

УДК 616.125.4-008.6-092

Синдром слабости синусового узла: особенности декомпенсации

В.М. Провоторов, Л.Я. Климова, М.Л. Глуховский

(Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко)

РЕЗЮМЕ

У 35 пациентов с синдромом слабости синусового узла изучена динамика результатов холтеровского мониторирования, эхокардиографии и чреспищеводного электрофизиологического исследования в процессе декомпенсации заболевания. Манифестация данного синдрома ассоциировалась с увеличением хронотропного дефицита, прогрессированием левожелудочковой дисфункции или имела другие причины. Достоверных различий между группами по клиническим данным не установлено. Правильное распознавание варианта декомпенсации позволяет прогнозировать течение болезни и отдаленные результаты имплантации электрокардиостимулятора.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, декомпенсация.

Имплантация электрокардиостимулятора – основной способ устранения обмороков, обусловленных грубой дисфункцией синусового узла [1–3, 8–10]. Выявление связи между обморочным состоянием и эпизодом асистолии или регистрация во время электрофизиологического исследования времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) более 3000 мс служат прямыми показаниями к хирургическому лечению [1, 3, 10]. При менее выраженных брадиаритмиях предотвратить приступы с помощью перманентного пейсмекера удается далеко не всегда, что, как правило, объясняется сопутствующим поражением сосудов мозга [2].

Цель исследования – изучение патогенетических особенностей процесса декомпенсации син-

дрома слабости синусового узла (СССУ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включали пациентов с СССУ без грубых расстройств церебрального/системного кровообращения, т.е. в стадии компенсации [14]. Отбор проводили среди больных, поступающих в кардиологический стационар, путем массового выполнения нагрузочного теста и/или пробы с медикаментозной вегетативной блокадой (МВБ). Велозргометрию выполняли на установке «Cardiete» (Италия) по общепринятому протоколу [5, 12, 13]. Определяли максимальную частоту сердечных сокращений (ЧСС) и скорость ее снижения после остановки [13]. Пробу с МВБ выполняли по методике Jose-Collison

[16]: внутривенно вводили обзидан в дозе 0,2 мг/кг со скоростью 1 мг/мин и через 10 мин – атропин из расчета 0,04 мг/кг. Изменяли собственную частоту синусового ритма и сравнивали ее с должной [16].

Пациентов, у которых зарегистрирована недостаточная ЧСС хотя бы в одном тесте, направляли для верификации диагноза на холтеровское мониторирование ЭКГ и чреспищеводное электрофизиологическое исследование. Суточную ЭКГ регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Икар Медиком ИН-22» (Москва). Использовали следующие диагностические критерии [4, 6, 7]:

– минимальная ЧСС ниже 40 уд/мин при любом источнике ритма;

– максимальная синусовая ЧСС ниже 140 уд/мин при интен-

сивной физической нагрузке (быстрый подъем на 5-й этаж);

– регистрация пауз, обусловленных синоатриальной блокадой II степени;

– паузы иного генеза (постэкстрасистолические, посттахикардитические, при синусовой аритмии, при отказе синусового узла) длительностью более 1500 мс.

Чреспищеводное электрофизиологическое исследование выполняли на стимуляторе «Cordelectro» (Литва), ЭКГ регистрировали с помощью аппарата «Fukuda Denshi Cardimax FX-326U». СССУ диагностировали в том случае, если после МВБ определяли ВВФСУ 1600 мс и более, скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ) не менее 525 мс [1–3, 8–12].

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, включая стандартную ЭКГ (электрокардиограф «Bioset 3500», Германия) в 12 отведениях и эхокардиографию (ультразвуковая установка «АЛОКА SSD-2000», Япония). Фракцию выброса левого желудочка измеряли в четырех- и двухкамерной позициях по методу «площадь – длина». Для определения степени митральной регургитации изучали трансклапанный поток в импульсном доплеровском режиме и с помощью цветового доплеровского картирования; значимой считали регургитацию 2(++) и выше.

В исследование не включали пациентов, имевших следующие феномены:

– обморочные состояния или их эквиваленты;

– недостаточность кровообращения или фракция выброса левого желудочка ниже 40%;

– потребность в имплантации электрокардиостимулятора;

– слабость синусового узла, возникшая остро: при инфаркте миокарда, активном ревматизме, миокардите и т.д.;

– вегетативный характер синусовой дисфункции;

Таблица 1

Динамика результатов обследования больных первой группы

Показатель	Фаза компенсации	Фаза декомпенсации	p
Минимальная ЧСС, уд/мин	38,9±3,5	29,5±2,2	0,04
Максимальная пауза, мс	2344,0±362,1	3369,9±215,4	0,03
ВВФСУ, мс	1994,3±211,6	3018,7±234,1	0,01
КВВФСУ, мс	589,4±121,3	925,0±100,5	0,05
ФВ ЛЖ, %	51,3±3,8	43,8±3,9	0,15
КДР ЛЖ, мм	54,4±4,7	59,0±4,2	0,30
Митральная регургитация 2(+++) и выше, %	9,1	18,2	0,47

– атриовентрикулярная блокада высоких степеней;

– выраженная сопутствующая патология.

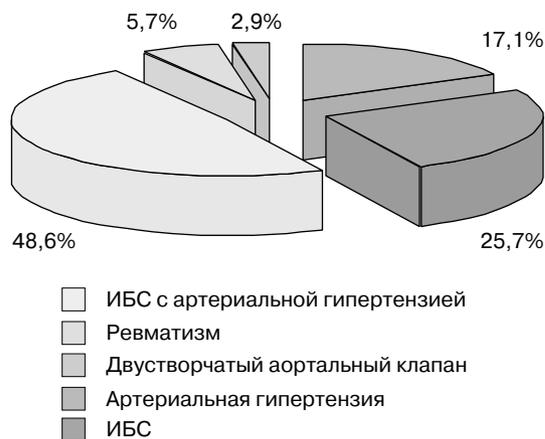
В дальнейшем за больными вели амбулаторное наблюдение с целью регистрации случаев декомпенсации, под которой понимали наличие перечисленных ниже явлений [1, 2, 10, 14]:

– обморочные состояния или их эквиваленты;

– недостаточность кровообращения или величина фракции выброса левого желудочка менее 40%;

– имплантация электрокардиостимулятора.

Согласно указанному протоколу зарегистрировано 35 случаев перехода СССУ в манифестную форму. Средний возраст больных составил 58,7±5,6 года. Структура выявленной у них сердечно-сосудистой патологии представлена на рисунке. Больным повторно проводили эхокардиографию, холтеровское мониторирование и чреспищеводное электрофизиологическое исследование, сравнивая полученные данные с результатами обследования в состоянии компенсации. Для статистической обработки информации использовали пакет «Microsoft Excel XP 2002». Достоверность различий относительно



Структура сердечно-сосудистой патологии у больных, включенных в исследование.

Таблица 2

Динамика результатов обследования больных второй группы

Показатель	Фаза компенсации	Фаза декомпенсации	P
Минимальная ЧСС, уд/мин	38,9±3,5	29,5±2,2	0,04
Максимальная пауза, мс	2344,0±362,1	3369,9±215,4	0,03
ВВФСУ, мс	1994,3±211,6	3018,7±234,1	0,01
КВВФСУ, мс	589,4±121,3	925,0±100,5	0,05
ФВ ЛЖ, %	51,3±3,8	43,8±3,9	0,15
КДР ЛЖ, мм	54,4±4,7	59,0±4,2	0,30
Митральная регургитация 2(+++) и выше, %	9,1	18,2	0,47

Таблица 3

Динамика результатов обследования больных третьей группы

Показатель	Фаза компенсации	Фаза декомпенсации	p
Минимальная ЧСС, уд/мин	38,9±3,5	29,5±2,2	0,04
Максимальная пауза, мс	2344,0±362,1	3369,9±215,4	0,03
ВВФСУ, мс	1994,3±211,6	3018,7±234,1	0,01
КВВФСУ, мс	589,4±121,3	925,0±100,5	0,05
ФВ ЛЖ, %	51,3±3,8	43,8±3,9	0,15
КДР ЛЖ, мм	54,4±4,7	59,0±4,2	0,30
Митральная регургитация 2(+++) и выше, %	9,1	18,2	0,47

ных и средних величин оценивали с помощью критерия *t* Стьюдента, за уровень значимости принимали $p = 0,05$ и ниже.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании результатов повторного обследования больных с декомпенсацией удалось разделить на 3 группы.

У 11 (первая группа) из 35 пациентов изменения заключались в значительном увеличении хронотропного дефицита. Во время чреспищеводного электрофизиологи-

ческого исследования выявлено значимое увеличение ВВФСУ и КВВФСУ; согласно данным холтеровского мониторирования ЭКГ достоверно снизилась минимальная и максимальная ЧСС, увеличились количество пауз и длительность максимальной паузы (табл. 1). Прирост ВВФСУ более чем на 350 мс отмечен только у больных этой категории. Из 11 больных 7 (63,6%) в дальнейшем выполнена имплантация электрокардиостимулятора, причем лишь у одного больного обмороки сохранялись после операции. В первой группе выполнено 66,7% всех

клинически эффективных операций перманентной электрокардиостимуляции. Выраженной динамики эхокардиографических параметров не выявлено, ни у кого из пациентов не сформировалась постоянная мерцательная аритмия.

Иными оказались результаты обследования 14 больных (вторая группа). У них появление симптомов декомпенсации не сопровождалось достоверной динамикой таких показателей, как ВВФСУ, КВВФСУ, количество пауз, продолжительность максимальной паузы, минимальная и максимальная суточная ЧСС (табл. 2).

Особенностью указанного контингента было нарастание левожелудочковой дисфункции: статистически достоверное уменьшение фракции выброса, увеличение конечного диастолического размера и левого предсердия; в несколько раз возросла частота развития значимой митральной регургитации. Из 5 больных, которым была предложена имплантация пейсмекера, лишь у одного она была клинически эффективной (судьба остальных больных: один умер до операции от инфаркта миокарда, один отказался от операции, у одного сформировалась постоянная мерцательная аритмия, у одного обмороки сохранялись после вмешательства). В дальнейшем из 14 случаев в 8 была выявлена постоянная фибрилляция предсердий.

У остальных 10 пациентов (третья группа) не удалось обнаружить какой-либо достоверной динамики перечисленных выше параметров, за исключением значимого снижения минимальной ЧСС (табл. 3). Один больной во время амбулаторного наблюдения умер от массивного инсульта. Имплантация электрокардиостимулятора произведена 4 больным, из которых у 2 симптомы декомпенсации СССУ после операции исчезли. Формирование постоянной мерцательной аритмии отмечено у 3 пациентов.

Таблица 4

Частота (в процентах) клинических проявлений синдрома слабости синусового узла у больных, включенных в исследование

	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Обмороки*	54,5	57,1	50,0
Головокружение	81,8	64,3	80,0
Сердцебиение	63,6	71,4	60,0
Застойные явления	63,6	78,6	60,0
Интолерантность к нагрузке**	90,9	100,0	90,0

* Все различия статистически недостоверны.

** Соответствует ФК II и выше по NYHA.

Несмотря на неоднозначность результатов обследования, выявить различия между группами по клиническим данным не удалось (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основные клинические проявления СССУ – обморочные состояния и сердечная недостаточность. Особенности их патогенеза широко освещены в литературе [1–3, 8–10, 15, 17]. Первоначальная идея Б. Лауна о ведущей роли эпизодов асистолии в генезе симптомов декомпенсации [17] быстро перестала удовлетворять исследователей. И.Л. Клячкина [4] описала больного, у которого эпизод «ареста» синусового узла, длившийся 6 с, сопровождался лишь пульсирующей головной болью. П.Х. Джанашия и соавт. [1] сообщают о случаях бессимптомной асистолии продолжительностью 15 с и легкого головокружения при асистолии в течение 30 (!) с. В.Г. Попов и соавт. [9] указывают, что брадиаритмия может бессимптомно существовать с молодого возраста, проявляясь клинически лишь спустя 15–20 лет после развития ИБС. В то же время при меньшей степени выраженности дисфункции синусового узла могут манифестировать обморочные состояния.

А.С. Сметнев и соавт. [10] считают, что обнаружение во время

электрофизиологического исследования, проводимого по поводу обмороков, показателей, лишь немного превышающих норму, формально подтверждает диагноз СССУ, но не позволяет положительно решить вопрос об имплантации электрокардиостимулятора. Между уровнем расстройства функции синусового узла и степенью недостаточности кровообращения также не существует тесной корреляции. По мнению Д.Ф. Егорова и соавт. [3], брадикардия порядка 40–50 уд/мин при нормальном состоянии миокарда не вызывает расстройства системной гемодинамики, компенсируясь увеличением ударного объема. А.С. Сметнев и соавт. [10] считают, что брадисистолия может лишь усилить (но вряд ли вызвать) сердечную недостаточность. По мнению М.И. Ferrer [15], неизвестно, чем вызвана недостаточность кровообращения при СССУ – низкой ЧСС или снижением ударного объема. Многие авторы [2, 10] большое значение в генезе обморочных состояний при СССУ придают состоянию сосудов мозга.

В проведенном нами исследовании выявлено три принципиально разных варианта эволюции СССУ. В первой группе больных появление симптомов декомпенсации было обусловлено преимущественно увеличением хронотропного дефицита. Именно у

этих больных наблюдался наиболее выраженный эффект от имплантации электрокардиостимулятора: лишь в 14,3% случаев обмороки не удалось устранить с помощью перманентного пейсмейкера, 66,7% всех клинически эффективных оперативных вмешательств пришлось на первую группу. Второй тип декомпенсации СССУ ассоциировался преимущественно со снижением функции левого желудочка. Имплантацию электрокардиостимулятора в этой группе больных выполняли редко и она не имела решающего значения. При дальнейшем наблюдении установлено, что у 57,1% больных сформировалась постоянная мерцательная аритмия с самопроизвольным устранением хронотропного дефицита. У остальных больных манифестация СССУ не сопровождалась ни углублением брадисистолии, ни нарастанием левожелудочковой дисфункции; возможно, она была обусловлена прогрессированием патологии мозговых сосудов.

СССУ в теоретическом смысле представляет собой неоднородное явление. Это группа заболеваний с различными этиологией и патогенезом [1–3, 8–10, 15], поэтому трудно рассчитывать на возможность построения унифицированной модели его декомпенсации, что и показано в проведенном нами исследовании. Согласно кли-

ническим данным различий между группами выявить не удалось, что свидетельствует о необходимости как можно более раннего выявления и тщательного инструментального обследования всех пациентов с СССУ, для того чтобы выбрать корректную лечебную тактику.

ВЫВОДЫ

1. Декомпенсация синдрома слабости синусового узла может быть обусловлена прогрессирующим хронотропного дефицита, нарастанием левожелудочковой недостаточности или иметь иные причины.

2. Достоверно определить тип манифестации по клиническим данным затруднительно.

3. Раннее выявление синдрома слабости синусового узла и правильное определение варианта его декомпенсации позволяют выбрать более корректную лечебную тактику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Джанашия Н.Д. Синдром слабости синусового узла // Сердце. – 2002. – № 2. – С. 97–99.
2. Джордан Дж.Л., Мэндел В.Дж. Нарушения функции синусового узла // Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение / Под ред. В.Дж. Мэндела: Пер. с англ. под ред. Л.В. Розенштрауха. – М.: Медицина. – 1996. – С. 267–345.
3. Егоров Д.Ф., Домашенко А.А., Афанасьева И.К., Мужиков В.Г. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клинического прогноза при синдроме слабости синусового узла и значении постоянной электрокардиостимуляции в реабилитации больных // Тер. арх. – 1991. – № 4. – С. 151–155.
4. Клячкина И.Л. Диагностика синдрома слабости синусового узла с помощью суточного мониторирования ЭКГ // Клин. мед. – 1989. – № 10. – С. 51–54.
5. Королева М.А., Грудцын Г.В. Клинико-электрокардиографические критерии нарушений ритма сердца при синдроме слабости синусового узла // Кардиология. – 1982. – № 10. – С. 94–98.
6. Медведев М.М., Бузова Н.Н., Быстров Я.Б., Чирейкин Л.В. Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение I // Вестн. аритмол. – 2001. – № 23. – С. 51–58.
7. Медведев М.М., Бузова Н.Н., Быстров Я.Б., Чирейкин Л.В. Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение II // Вестн. аритмол. – 2001. – № 24. – С. 39–44.
8. Недоступ А.В., Сыркин А.Л., Маевская И.В. О клиническом значении синдрома функциональной слабости синусового узла // Тер. арх. – 1977. – № 4. – С. 20–26.
9. Попов В.Г., Мартынов И.В., Дрогайцев А.Д. Клиническая картина и тактика лечения синдрома слабости синусового узла // Клин. мед. – 1982. – № 5. – С. 22–26.
10. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Дисфункция и синдром слабости синусового узла // Кардиология. – 1988. – № 2. – С. 5–10.
11. Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., Медведев М.М., Татарский Б.А. Чреспищеводная электрокардиография и электрокардиостимуляция. – СПб: Инкарт, 1999. – 150 с.
13. Шульман В.А., Кусаев В.В., Матюшин Г.В., Костюк Ф.Ф. Применение пробы с физической нагрузкой для диагностики синдрома слабости синусового узла // Тер. арх. – 1985. – № 4. – С. 116–119.
12. Шульман В.А. Функциональные тесты в диагностике синдрома слабости синусового узла // Кардиология. – 1984. – № 12. – С. 109–113.
14. Шульман В.А. Прогностическая оценка синдрома слабости синусового узла // Тер. арх. – 1989. – № 2. – С. 97–101.
15. Ferrer M.I. The sick sinus syndrome in atrial disease // J.A.M.A. – 1968. – Vol. 206. – P. 645.
16. Jose A.D., Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man // Cardiovasc. Res. – 1970. – Vol. 4. – P. 160.
17. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias // Brit. Heart. J. – 1967. – Vol. 29. – P. 469.

SUMMARY

Sick sinus syndrome: specifics of decompensation

V.M. Provotorov, L.Ya. Klimova, M.L. Glukhovskiy

In 35 patients with sick sinus syndrome Holter monitoring results, echocardiography and electrophysiological investigation were studied during decompensation of disease. The manifestation of this syndrome was associated with increase of chronotropic deficiency, progression of left-ventricular dysfunction or had other causes. No significant differences of clinical parameters between patient groups were found. The correct recognition of decompensation variant allows to predict course of disease and long-term results of electrocardiostimulator implantation.

Keywords: sick sinus syndrome, decompensation.

Сравнение эффективности трансцеребральной импульсной электротерапии и комбинированной методики при болезни Паркинсона

Е.Ю. Корнюхина

(Российская медицинская академия последипломного образования
Министерства здравоохранения РФ, кафедра физиотерапии, Москва)

РЕЗЮМЕ

У больных болезнью Паркинсона изучена эффективность воздействия трансцеребральной импульсной электротерапии по методике электросна, а также сочетание этого метода с электрическим полем УВЧ битемпорально. Более эффективной была комбинированная методика. Проводилось симптоматическое лечение без использования противопаркинсонических средств. В результате терапии выраженность симптомов болезни Паркинсона уменьшилась.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, трансцеребральная импульсная электротерапия, электросна, УВЧ-терапия.

Как известно, болезнь Паркинсона обусловлена дегенерацией нигростриарных нейронов черной субстанции, вследствие чего уменьшается количество дофамина в нигростриарной системе. Несмотря на выраженную эффективность дофаминсодержащих препаратов, проблема лечения таких больных остается нерешенной, так как при длительном применении дофаминсодержащих средств снижается их эффективность и появляются побочные эффекты в виде моторных флюктуаций и дискинезий [7]. Разработка новых подходов к лечению этого заболевания остается одной из важных задач исследователей.

Интерес к физиотерапевтическим методам в лечении болезни Паркинсона постоянно возрастает, особенно к методам, воздействующим на ЦНС. К ним относятся трансцеребральная импульсная электротерапия – ТИЭ (электротерапия,

битемпоральная э.п.УВЧ-терапия. При использовании ТИЭ наибольшему воздействию подвергаются подкорково-стволовые образования мозга [6]. ТИЭ вызывает изменение функционального состояния этих структур, вследствие чего улучшается вегетативная регуляция организма, восстанавливаются соотношения возбуждения и торможения в коре и подкорке, улучшаются микроциркуляция и трофика тканей головного мозга. Лечение оказывает воздействие на гормональное звено регуляции [5], способствует уменьшению симптомов брадикинезии, ригидности, при этом значительно реже происходит снижение тремора покоя [3].

При воздействии битемпоральной э.п.УВЧ-терапии отмечается также высокая селективная чувствительность к этому фактору срединно-расположенных структур мозга, улучшается микроциркуля-

ция, восстанавливается функция нейроэндокринной системы [2], наблюдается иммунокорректирующий эффект, уменьшается выраженность симптомов депрессии [1]. Применение э.п.УВЧ-терапии повышает эффективность дофамина и норадреналина, при этом уменьшается общая скованность, улучшается походка, в меньшей степени изменяется тремор покоя [4]. Цель настоящего исследования – изучение эффективности ТИЭ и комбинированной методики воздействия (КМВ), включающей применение э.п.УВЧ битемпорально и ТИЭ (электросна) при лечении больных, страдающих болезнью Паркинсона. Эффективность лечения оценивали с помощью количественных шкал. Для оценки повседневной и двигательной активности использовали унифицированную шкалу UPDRS [Fahn S., Elton S., 1987], для определения степени когнитивных на-

рушений – шкалу MMSE, степени депрессии – шкалу Монтгомери – Асберга, степени тревоги – шкалу Гамильтона.

Под нашим наблюдением находилось 26 пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, в возрасте от 53 до 89 лет, из них 14 мужчин и 12 женщин, средний возраст которых составил $75 \pm 8,0$ лет. У 9 больных наблюдалась дрожательная форма заболевания, у 6 – дрожательно-ригидная, у 2 – ригидно-дрожательная и у 9 – акинетико-ригидная. Степень тяжести заболевания составила от 1 до 3 баллов по шкале Хен и Яра. У большинства пациентов сопутствующими заболеваниями были дисциркуляторная энцефалопатия (сосудистого генеза), ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония. До лечения пациенты предъявляли жалобы в основном на замедленность движений, слабость рук и ног, медленную походку, неустойчивость при ходьбе, дрожание рук и ног, общую скованность, головную боль диффузного характера, головокружение, нарушения чувствительности, плохой сон. В неврологическом статусе отмечены брадилалия, гипофоничность и монотонность речи, гипомимия, брадифрения, рефлексы орального автоматизма, брадикинезия и олигокинезия, тремор покоя, повышение мышечного тонуса по пластическому типу, микробазия, ахейрокинез при ходьбе, постуральная неустойчивость.

Больные были разделены на две группы в зависимости от применяемой лечебной методики и сопоставлены по полу, возрасту и форме заболевания. Больные 1-й группы (13 человек) получали лечение ТИЭ от аппарата «Электросон-10-5» по глазничной методике. Частота импульса составляла 10 Гц, длительность процедур – от 15 до 40 мин с постепенным увеличением каждой последующей процедуры на 10 мин, на 4-й процедуре воздействие продолжалось 40 мин. Процедуры проводили

ежедневно, курс лечения – 12 процедур.

У пациентов 2-й группы (13 больных) применяли воздействие по комбинированной методике. Сначала с помощью аппарата «Ундатерм» (27,12 МГц) выполняли э.п.УВЧ-терапию в постоянном режиме. Использовали слаботепловую дозу мощностью 1–2-й ступени, продолжительность сеансов – от 7 до 15 мин. Первые 5 процедур проводили на 1-й ступени мощности, остальные – на 2-й ступени. Конденсаторные пластинки диаметром 10 см располагали биполарно с зазором 3 см. После применения э.п.УВЧ-терапии через 2 ч применяли ТИЭ. Процедуры назначали ежедневно, курс лечения – 12 процедур. Физиотерапевтическое воздействие выполняли на фоне медикаментозной терапии, которая включала витамины группы В, сосудорасширяющие, гипотензивные, ноотропные средства.

Под влиянием физиотерапевтического лечения в обеих группах отмечена положительная динамика как общего состояния больных, так и клинических проявлений болезни Паркинсона. У больных 1-й группы уменьшилась слабость, увеличилась быстрота ходьбы, исчезла (у 2 пациентов) или снизилась (у 5 пациентов) неустойчивость при ходьбе, уменьшились общая скованность, головные боли, головокружение. Нарушения чувствительности исчезли у 4 человек, уменьшились – у 1 пациента, сон нормализовался у всех больных. В неврологическом статусе после проведенного курса электросна также наступили изменения: увеличилась скорость речи, стала менее выраженной гипомимия, у 2 пациентов уменьшилась брадикинезия, у 6 – снизился тремор покоя, у 4 – ригидность, у 5 человек улучшилась ходьба, у 4 больных – выраженность постуральных нарушений.

Результаты лечения по шкале UPDRS представлены в табл. 1, из

которой видно, что показатели шкалы UPDRS после курса ТИЭ изменились: первая часть шкалы, отражающая психические функции, изменилась на 17,5 %, показатели второй и третьей частей (повседневная и двигательная активность) возросли на 31,8% ($p < 0,05$) и на 28,0% ($p < 0,05$), общий суммарный балл изменился на 27,9% ($p < 0,001$).

У больных 2-й группы уменьшилась слабость рук и ног, увеличилась быстрота ходьбы, неустойчивость при ходьбе исчезла у 3 человек, уменьшилась – у 5, чувство скованности исчезло у 5 и уменьшилось у 2 больных, менее выраженными стали головные боли и головокружение, нарушения чувствительности прекратились у 3 больных и уменьшились – у 7, сон нормализовался у всех пациентов. В неврологическом статусе наблюдались следующие изменения: увеличилась скорость речи, уменьшилась гипомимия, появились спонтанные улыбки, у 7 пациентов отмечено уменьшение брадикинезии, у 7 – ригидности, у 6 больных наблюдалось уменьшение тремора покоя, у 8 – улучшение походки, у 5 пациентов – уменьшение выраженности постуральной неустойчивости.

Анализ данных, представленных в табл. 1, показал, что комбинированная методика также имела положительное влияние на клинические проявления заболевания. Показатели первой части шкалы UPDRS (психические функции) изменились на 38,5% ($p < 0,001$), второй части (повседневная активность) – возросли на 47,6% ($p < 0,001$) и третьей части – на 37,6% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Общий суммарный балл по шкале UPDRS снизился на 40,0% ($p < 0,001$).

После курса лечения ТИЭ произошли изменения в депрессивном и тревожном состоянии больных: в 1-й группе – на 31,8% ($p < 0,001$) по шкале Монтгомери – Асберга и на 46,6% ($p < 0,001$)

Таблица 1

Изменение показателей шкалы UPDRS после курса лечения ТИЭ (электросном) и КМВ

UPDRS	ТИЭ (1-я группа)			КМВ (2-я группа)		
	до лечения ($\pm\sigma$)	после лечения ($\pm\sigma$)	% улучшения	до лечения ($\pm\sigma$)	после лечения ($\pm\sigma$)	% улучшения
Часть первая (психические функции)	4,4 \pm 1,6	3,6 \pm 1,9	17,5*	5,0 \pm 2,4	3,1 \pm 2,5	38,5**
Часть вторая (повседневная активность)	11,4 \pm 4,5	7,8 \pm 3,8	31,8*	16,3 \pm 6,3	8,5 \pm 3,9	47,6***
Часть третья (двигательная активность)	37,3 \pm 15,3	26,9 \pm 13,8	28,0*	47,5 \pm 14,9	29,6 \pm 12,5	37,6***
Общий суммарный балл	53,0 \pm 19,7	38,2 \pm 18,5	27,9***	68,8 \pm 20,6	41,2 \pm 16,4	40,0***

* Достоверность различий, $p < 0,05$; ** Достоверность различий, $p < 0,01$; *** Достоверность различий, $p < 0,001$.

Таблица 2

Изменения показателей шкалы депрессии Монтгомери – Асберга, шкалы тревоги Гамильтона и когнитивных нарушений MMSE после курса лечения ТИЭ и КМВ

UPDRS	ТИЭ (1-я группа)			КМВ (2-я группа)		
	до лечения ($\pm\sigma$)	после лечения ($\pm\sigma$)	% улучшения	до лечения ($\pm\sigma$)	после лечения ($\pm\sigma$)	% улучшения
Шкала депрессии Монтгомери – Асберга	17,9 \pm 9,6	9,5 \pm 7,5	31,8**	19,4 \pm 7,9	10,5 \pm 8,4	45,6**
Шкала тревоги Гамильтона	18,4 \pm 8,9	12,5 \pm 7,0	41,6**	24,9 \pm 9,6	15,7 \pm 7,3	37,6**
Шкала оценки когнитивных нарушений MMSE	25,7 \pm 4,2	25,9 \pm 5,3	0,7*	24,8 \pm 5,1	27,2 \pm 2,5	9,0*

* Достоверность различий, $p < 0,01$; ** Достоверность различий, $p < 0,001$.

по шкале Гамильтона (табл. 2). Менее выраженными стали когнитивные расстройства – на 0,9% по шкале MMSE. У больных 2-й группы выраженность симптомов депрессии по шкале Монтгомери – Асберга уменьшилась на 45,6% ($p < 0,001$). Проявления симптомов тревоги снизились на 37,0% ($p < 0,001$) по шкале Гамильтона ($p < 0,001$). Степень выраженности когнитивных нарушений уменьшилась на 9,0% ($p < 0,01$) по шкале MMSE.

Таким образом, применение ТИЭ и комбинированной методики при болезни Паркинсона способствовало улучшению общего состояния больных, а также снижению выраженности основных клинических симптомов заболева-

ния. Как видно из табл. 1, комбинированная методика более эффективно, чем ТИЭ, воздействует на показатели повседневной и двигательной активности. Степень влияния ТИЭ на симптомы тревоги и депрессии сопоставимы с результатами применения КМВ (см. табл. 2), однако комбинированная методика оказала положительное влияние на когнитивные нарушения при этом заболевании в отличие от ТИЭ, воздействие которого на когнитивный статус было незначительным.

Положительный эффект при применении комбинированной методики воздействия, по нашему мнению, обусловлен потенцированием действия одного фактора другим, а также улучшением цен-

тральной гемодинамики, трофики, повышением метаболизма в тканях головного мозга, коррекцией функции нейроэндокринной системы. Комбинированная методика повышает эффективность воздействия электросна на двигательную сферу, что приводит к более выраженному уменьшению тремора покоя, брадикинезии, ригидности. Эта методика оказывает более выраженное по сравнению с ТИЭ влияние на психическую сферу – снижает выраженность симптомов депрессии, тревоги, когнитивных нарушений. Следовательно, использование комбинированной методики для лечения пациентов с болезнью Паркинсона является обоснованным и целесообразным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев М.К. // Вопр. курортол. – 1986. – № 6. – С. 33–36.
2. Боголюбов В.М., Сидоров В.Д., Першин С.Б., Брагин Е.О. Функциональные изменения гипоталамуса под влиянием электрического поля ультравысокой частоты // Вопр. курортол. – 1992. – № 1. – С. 3–7.
3. Ломарев М.П. Структурно-функциональные перестройки в головном мозге человека при лечебных транскраниальных электрических воздействиях импульсным и постоянным током: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб, 1995.
4. Стрелкова Н.И. Физические методы лечения в неврологии. – М.: Медицина, 1991.
5. Техника и методики физиотерапевтических процедур (справочник) / Под ред. В.М. Боголюбова. – М.: Губернская медицина, 2002.
6. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования / Под ред. Д.П. Дворецкого. – СПб, 1998. – 528 с.
7. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. – М., 1998.

SUMMARY

Comparative assessment of efficacy of a transcerebral impulse electrotherapy and combined procedure at Parkinson's disease

Ye.Yu. Korniyukhina

Efficacy of transcerebral impulse electrotherapy, used by electrodream procedure regimen, as well as combination of this method to bitemporal UHF electrical field was studied in patients with Parkinson's disease. Combined procedure was more effective. Symptomatic treatment without antiparkinsonic medications was carried out. Therapy resulted in decrease of Parkinson's disease signs severity.

Keywords: Parkinson's disease, transcerebral impulse electrotherapy, electrodream, UHF electrical field therapy.

УДК 616.831-001-07

Некоторые особенности течения сочетанных черепно-мозговых травм

Н.Б. Щеколова

(Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии
ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ»)

РЕЗЮМЕ

Изучены результаты 640 историй болезни пострадавших с сочетанной и 350 – с изолированной черепно-мозговой травмой. Диагностика черепно-мозговой патологии осуществлялась параллельно с реанимационными мероприятиями и интенсивным лечением. Дифференцированная терапия церебральных нарушений проводилась с учетом гемодинамических ситуаций при травматическом шоке.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, гемодинамические нарушения, интенсивная терапия.

Травмы черепа и головного мозга занимают особое место среди механических повреждений, достигая в структуре соче-

танных повреждений 60–80%. Более половины пострадавших с тяжелой травмой головы в дальнейшем требуют постоянной меди-

цинской помощи. Почти 45% из них не работают, инвалидность достигает 68% [1, 2, 3, 4].

Тяжелые внечерепные по-

вреждения, сопутствующие им нарушения периферического кровотока и внешнего дыхания усугубляют гемодинамические и ликворологические нарушения головного мозга. Диагностика внутрочерепных и внечерепных повреждений у больных с сочетанными черепно-мозговыми травмами (СЧМТ) не всегда проста из-за неадекватности пострадавших или коматозного состояния.

Под наблюдением находились 640 пострадавших с сочетанными черепно-мозговыми травмами и 350 человек контрольной группы с изолированной черепно-мозговой травмой. Сочетанная травма чаще была обусловлена дорожно-транспортным происшествием, а изолированная являлась следствием бытовой травмы, полученной в криминогенной обстановке. Внечерепные слагаемые сочетанного повреждения касались опорно-двигательного аппарата (30%), груди (24%), таза (8%), живота (3%). При сочетанных черепно-мозговых травмах гемодинамические и гипоксические нарушения провоцировали углубление неврологического дефицита.

60% пострадавших с СЧМТ доставлены в клинику в состоянии травматического шока, в то время как изолированная травма черепа сопровождалась шоком всего у 5% пострадавших. Характерными особенностями шока при сочетанной травме головы являлись удлинение зрительной фазы, шок часто протекал на фоне нарушенного сознания и сопровождался брадикардией, грубыми нарушениями внешнего дыхания, гипертермией. Верификацию черепно-мозгового слагаемого травмы облегчали ликворологические данные, рентгенологическое исследование, включавшее компьютерную томографию (КТ).

Сотрясение головного мозга являлось наиболее распространенной формой черепно-мозгового слагаемого травмы – оно отмечено у 422 человек (66%). Почти

у половины из них (212 пациентов) общемозговая симптоматика сопровождалась потерей сознания, хотя и кратковременной, а затем отчетливо проявлялись адинамия и нежелание речевого контакта с окружающим персоналом. Жалобы, в том числе на головные боли, предъявляли только 26% больных этой группы, причем жалобы появлялись лишь к концу острого периода травматической болезни. В контрольной группе пострадавших, среди которых сотрясение головного мозга диагностировано у 245 человек (70%), головная боль являлась ведущим клиническим симптомом, возникающим сразу после травмы. При сочетанной черепно-мозговой травме, когда повреждения головы сочетались с сотрясением головного мозга, выявлялись изменения центральной гемодинамики с различными патологическими вариантами циркуляции. Таких пострадавших в контрольной группе не зарегистрировано. При тяжелом повреждении мозга наблюдалась кома, но не шок.

Ушибы головного мозга были крайне разнообразны – от легких в «немой зоне» до тяжелых ушибов ствола. Они диагностированы у 187 человек (29,2%). Ушибы головного мозга легкой степени тяжести установлены у 45 человек, средней – у 47, тяжелой – у 95 пострадавших. Как правило, клиническая картина свидетельствовала о более тяжелом повреждении мозга, чем позднее было доказано при выполнении КТ, люмбальной пункции (количество эритроцитов, вязкость цереброспинальной жидкости, средние молекулы), а также с учетом неврологической картины. Видимо, это была иллюстрация к синдрому «взаимного отягощения» при сочетанных повреждениях.

Для диффузного аксонального повреждения головного мозга было характерно длительное коматозное состояние нередко с параличами или парезами пирамидно-

го и экстрапирамидного характера, грубыми менингеальными симптомами. Типичной была также вариабельность изменения мышечного тонуса от диффузной мышечной гипотонии до горметонии. Характерной особенностью клинического течения диффузного аксонального повреждения головного мозга являлся нередкий переход от комы к транзиторному или стойкому вегетативному состоянию.

Сдавление головного мозга внутрочерепными гематомами выявлено у 31 пострадавшего (4,8%). Субдуральные гематомы встречались чаще при сочетанной травме грудной клетки и множественных внечерепных повреждениях (15 человек). Эпидуральные гематомы преобладали при повреждениях опорно-двигательного аппарата (8 человек). Множественные внутримозговые гематомы (8 пострадавших) формировались, как правило, на фоне тяжелого диффузного ушиба головного мозга. Периферические гемодинамические и респираторные изменения усугубляли нарушения циркуляции крови и цереброспинальной жидкости в полости черепа, обуславливая быстрое присоединение вторичных изменений. Травматический шок, кровопотеря, жировая эмболия, интоксикация при сдавлении головного мозга приводили к быстрому прогрессированию жизненно важных нарушений. Сдавление головного мозга у пострадавших контрольной группы отмечено в 5,1% случаев.

Диагностика черепного слагаемого сочетанной травмы осуществлялась параллельно с реанимационными мероприятиями и проведением интенсивного лечения.

Детальный контроль центральной и периферической гемодинамики был необходим у пострадавших с сочетанными черепно-мозговыми травмами, доставленных в клинику в состоянии шока. Это помогло правильно определить доминирующее повреждение, тем бо-

лее что шок был чаще атрибутом внечерепного слагаемого травмы.

С целью своевременной адекватной коррекции и рационального выбора хирургической тактики оценивали патологические и компенсированные гемодинамические ситуации раннего и острого периодов травмы, содержание липидов в крови и вязкость крови.

Дислипотеинемия, декомпенсированная гиподинамия и патологическая гипердинамия не только определяли тяжесть острого периода травмы, но и ухудшали течение черепного слагаемого.

Основные принципиальные моменты коррекции гемодинамических нарушений связывали с улучшением реологических свойств крови, рациональной инфузионно-трансфузионной терапией, купированием болевого синдрома, назначением антиагрегантов и антигипоксантов.

При патологических гипердинамических гемодинамических ситуациях с перегрузкой малого круга кровообращения и выраженной дислипотеинемией ограничивали объем инфузии, широко использовали реополигло-

кин, липостабил, спазмолитики, дегидратационную терапию.

Таким образом, при дифференцированной терапии гемодинамических нарушений при СЧМТ сокращалось время выведения больного из шока, снижался объем инфузионной терапии, необходимой для стабилизации состояния больного. Своевременная диагностика и терапия травматического шока при сочетанных черепно-мозговых травмах были одними из основных принципов рационального лечения церебральных нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бусина Л.И., Станкевич А.М. Некоторые аспекты клиники тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы // Материалы конференции «Диагностика и лечение политравм», IV пленума Российской ассоциации ортопедов-травматологов. – Ленинск-Кузнецкий, 1999. – С. 74–75.
2. Bontke C., Boak C. Principals of brain injury rehabilitation // Brad-don R. (ed.) Physical Medicine and rehabilitation. – USA: W.B.Sounders company, 1996. – P. 1027–1052.
3. Bratton S.L., Davis R. L Acute lung injury in isolated traumatic brain injury // Neurosurgery. – 1997. – Apr. 40(4). – S. 707–719; discussion 712.
4. Slinm W., Herrmann M., Wal-lesch C.-W. Lehrbuch der Klini-schen Neuropsychologie. Grund-lagen Methoden Diagnostik The-rapie. – Swets & Zeitlinger publish-ers, 1999. – P. 697–709.

SUMMARY

Some features of the course of combined craniocerebral traumas

Schekolova N.B.

The data of 640 case records of patients with combined trauma and 350 of that with isolated craniocerebral trauma were investigated. Diagnostics of craniocerebral pathology was carried out in parallel way to resuscitation and intensive treatment. Differentiated therapy of cerebral disorders was carried out according to hemodynamic disorders at traumatic shock.

Keywords: craniocerebral trauma, hemodynamic disorders, intensive care.

Ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром и осложненные формы инфаркта миокарда. Алгоритм решения проблемы.

Академик РАМН, профессор Л.А. Бокерия – директор Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

Термин «острый коронарный синдром» объединяет понятия, характеризующие широкий спектр клинических проявлений различных форм острого нарушения коронарного кровообращения, когда необходимо принять решение о методах лечения пациента еще до установления основного заболевания в связи с ургентностью состояния и непредсказуемым прогнозом. В это понятие входят такие клинические состояния, как инфаркт миокарда, его механические осложнения, кардиогенный шок, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть. Нередко проявление острого коронарного синдрома обнаруживают у поступающих больных с острым расслоением аорты, с аортальным пороком и тяжелой декомпенсацией, с жизнеугрожающими аритмиями.

Статистические данные свидетельствуют о высокой частоте острого коронарного синдрома. Общая смертность от острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии достигает 30%. Особенно велика смертность (более 50%) среди больных, находящихся в состоянии кардиогенного шока. Тяжесть состояния при инфаркте миокарда и кардиогенном шоке усугубляется сопутствующей аритмией сердца. В последние годы происходит существенное омоложение больных, умирающих от острого коронарного синдрома: в возрастной группе 35–39 лет смертность выросла на 63,1%, в группе 40–44 лет – на 55%.

Число больных ИБС в 2001 г. достигло 5550474, больных ин-

фарктом миокарда – 150779. Острый инфаркт миокарда в 2001 г. составил 143,2 случая, повторный – 120,9 случая. В целом показатель смертности от ИБС в 2001 г. вырос на 3,1% по сравнению с предыдущим годом.

Таким образом, ИБС и острый коронарный синдром следует отнести к числу факторов, угрожающих здоровью нации и национальной безопасности в целом. Кроме фактора потери трудоспособного населения страны, следует учитывать и огромный процент нетрудоспособности, инвалидизации населения, необходимость выплаты пенсии по инвалидности, что является тяжелым экономическим бременем для бюджета.

Изучение патогенеза острого коронарного синдрома выявило комплексный характер нарушения коронарного кровообращения, обусловленного многочисленными факторами, среди которых – резкое изменение морфологии и структуры атеросклеротической бляшки с нарушением системы гомеостаза и активации системных факторов свертывания крови, окклюзия артерии, а также спастическая реакция дистальных отделов коронарного русла. Конечной фазой синдрома являются развитие некроза миокарда, формирование различных по глубине повреждений миокарда, снижение его сократительной функции, резкое нарушение гемодинамики вплоть до кардиогенного шока с присоединяющимися нарушениями ритма сердца в виде полной поперечной блокады, желудочковых аритмий и фибрилляции сердца.

Этими факторами определяются стратегия и тактика лечения острого коронарного синдрома. Алгоритм лечения основан на конкретной детализации и знании характера поражения коронарного русла. В зависимости от этого используют два способа лечения: неинвазивное комплексное лечение в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и инвазивные методы.

К основным методам консервативной терапии относится применение антиишемических препаратов (β -блокаторы, нитраты, антагонисты кальция и т.д.), антиагрегантов и антикоагулянтов, фибринолитиков. Инвазивные методы лечения включают коронарную ангиопластику со стентированием одной или нескольких венечных артерий. Хирургические методы лечения предусматривают различные формы шунтирования коронарных артерий.

Осложненные формы инфаркта миокарда требуют особо экстренного подхода, применения методов вспомогательного кровообращения, использования средств наружной или внутренней дефибрилляции сердца.

Современные достижения в изучении острых коронарных синдромов придают больший лечебный потенциал кардиохирургическим стационарам, чем инфарктным отделениям городских больниц, где значительно реже предоставляется возможность проведения инвазивной диагностики и внутрикоронарных вмешательств. В то же время анализ обращаемости больных с данной патологией показывает, что подавляющее большинство пациентов с острым коронарным синдромом поступает в стационары терапевтического профиля. В России, по данным регистра фирмы Aventis (2001), вы-

явлено, что из 290 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в период первичной госпитализации коронарография была выполнена только 6 больным (2,1%), ангиопластика – 2 больным (0,7%). В Москве у 350 больных с острым коронарным синдромом (независимо от изменений сегмента ST), поступивших в 7 лечебных учреждений города, инвазивные процедуры в период первичной госпитализации не выполнялись ни разу. При госпитализации пациента в стационары, располагающие инвазивным методом диагностики (коронарография), сокращаются как время, так и экономические затраты для принятия решения о выборе тактики и метода лечения.

Накопленный к настоящему времени огромный опыт по реваскуляризации миокарда при острым коронарным синдроме доказал преимущество прямых методов восстановления магистрального кровотока в пораженных коронарных артериях. Следует подчеркнуть, что после завершения острой фазы стойкое выздоровление не наступает и возврат стенокардии в течение последующих 3 мес наблюдается у 50% больных, пере-

живших острым коронарным синдромом. Повторной госпитализации требуют 14–24% таких пациентов в связи с высоким фактором риска внезапной сердечной смерти.

В период 2000–2002 гг. в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН госпитализировано и пролечено 177 больных с острым коронарным синдромом. У 118 из них диагностирован острый инфаркт миокарда, у 59 – нестабильная стенокардия. Транслуминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий была выполнена 102 больным, экстренное аортокоронарное шунтирование – 10 пациентам. Показатель койко-день в этой группе составил 10,6, показатель летальности – 8,47%. Часть больных поступила более чем через сутки от момента развития инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии из городских кардиологических отделений неинвазивного профиля после стабилизации клинического состояния. Продолжительность времени в соотношении «боль – коронарография» составила при поступлении в НЦССХ им. А.Н. Бакулева 1,5–2 ч, в то время как при отсроченной коронарографии – $17,3 \pm 3,6$ ч. Потеря

времени возможна на этап принятия решения больным при обращении к врачу, вызова скорой помощи и ее прибытия, транспортировки пациента в городской стационар, времени принятия решения о переводе пациента в стационар, располагающий инвазивными методами лечения и кардиохирургическим пособием.

С учетом остроты ситуации следует подчеркнуть, что сегодня, особенно в крупных городах, в подавляющем большинстве случаев решение проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома зависит от организационных вопросов. Совершенно очевидно, что целый ряд федеральных учреждений могут весьма существенно улучшить эту ситуацию. Несомненно также, что соответствующее решение может быть принято Министерством здравоохранения РФ. Официальный нормативный документ, предусматривающий рациональное распределение потоков больных и финансовую сторону лечения, может обеспечить современный уровень всей системы медицинской помощи больным этого профиля.

Состояние и перспективы пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний (Тезисы доклада)

Академик РАМН, профессор Э.К. Айламазян – директор Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН

Наследственные и врожденные заболевания остаются главными причинами детской инвалидности. Согласно официальной статистике в Российской Федерации на каждую тысячу новорожденных приходится 40–50 детей с врожденной и наследственной патологией. Они занимают более 30% коек детских стационаров. Наиболее эффективным способом профилактики врожденных

и наследственных заболеваний является пренатальная (дородовая) диагностика (ПД), когда при благоприятном диагнозе беременность можно прервать. Стоимость ПД в 100–1000 раз меньше, чем затраты на пожизненное содержание такого больного.

За последние 10 лет в России достигнуты ощутимые успехи в дородовой диагностике и профилактике рождения детей с

наследственной патологией. НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН – один из признанных лидеров в этой области.

В докладе кратко освещены современное состояние ПД, прямые и непрямые методы оценки состояния плода, наиболее актуальные нерешенные проблемы ПД, определены перспективы ее дальнейшего развития. Отмечен прогресс в методическом обеспечении ПД благодаря широкому применению новейших медицинских технологий, среди которых – полный комплекс ультразвуковых исследований, цветное доплеровское картирование. Безопасные для матери и плода операции по забору

плодного материала выполняют практически в любой срок беременности. Разработаны собственные высокоэффективные методы цитогенетического, молекулярно-биохимического и иммунологического анализа. Предложены и уже широко апробированы оптимальные для России алгоритмы пренатальной диагностики генных и хромосомных болезней.

За период с 1987 по 2002 г. в НИИ акушерства и гинекологии

им. Д.О. Отта РАМН выполнено более 6500 операций по забору плодного материала и предотвращено рождение около 400 детей с хромосомными и генными болезнями.

Перспективы улучшения пренатальной диагностики предусматривают:

- более активное применение методов ПД в более ранние сроки беременности;
- освоение молекулярных ме-

тодов диагностики хромосомных болезней;

- широкое внедрение в практику генетического паспорта беременной;
- разработка методов и подходов к клеточной и генной терапии плода.

Дальнейшее повышение эффективности ПД требует серьезного кадрового и материального усиления этой важной области современной медицины.

Разработка метода культивирования и трансплантации кардиомиоцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (Тезисы доклада)

Академик РАМН, профессор А.Ф. Цыб – директор Медицинского радиологического научного центра РАМН, профессор А.Г. Конопляников, профессор А.И. Колесникова

Первый этап работы, выполненной в Медицинском радиологическом научном центре РАМН (МРНЦ РАМН) в рамках отраслевой программы «Новые клеточные технологии – медицине (Стволовая клетка)», утвержденной Президиумом РАМН 29 мая 2002 г., посвящен экспериментальной разработке метода культивирования кардиомиоцитов из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека и лабораторных животных, а также созданию экспериментальной модели трансплантации кардиомиоцитов в организм с поврежденной тканью мышцы сердца для оценки терапевтической эффективности этой модели.

Были использованы опыт ранее выполненных в МРНЦ РАМН исследований в области изучения механизмов регуляции стволовых клеток в системах клеточного обновления в интактном и облученном организме, опыт работы с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга человека и

лабораторных животных, а также оригинальные разработки в области воздействия на «микроокружение» стволовых клеток физических и биологических факторов. Результатом проведенных исследований явилось получение из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека и крыс культур кардиомиоцитов разной степени зрелости, пригодных для трансплантации в организм. Была разработана модель индуцированной адриамицином кардиомиодистрофии у лабораторных животных (линейные крысы и мыши). На этой модели выявлено терапевтическое действие процедуры сингенной и ксеногенной трансплантации кардиомиоцитов и дополнительных воздействий, направленных на миграцию в ткань сердца собственных клеток-предшественников сосудистого эндотелия, а также на создание оптимального «микроокружения» для трансплантированных кардиомиоцитов. Полученные результаты соответствуют последним отечественным

и зарубежным разработкам в этом направлении. Предложен ряд новых, оригинальных решений, обеспечивающих эффективность трансплантации клеток стволового типа в организм. Впервые получены радиоактивно меченные ^{99}Tc кардиомиоциты человека, использование которых совместно с немечеными клетками дает ценную дополнительную информацию об эффективности выполненной клеточной трансплантации.

На основе результатов проведенных исследований подготовлена заявка на проведение ограниченных клинических испытаний метода аутологичной трансплантации клеток культуры кардиомиоцитов человека, полученных из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

Имеются все основания говорить о перспективности дальнейших исследований по использованию мезенхимальных стволовых клеток в качестве источника получения других типов стволовых клеток для трансплантации, о целесообразности разработки новых методов воздействия на «микроокружение» стволовых клеток и создания комплексных технологий, предполагающих сочетание трансплантации стволовых клеток с воздействием на сосудистые компоненты поврежденных тканей.

Календарный план проведения форумов, конгрессов, съездов, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий РАМН по медицинским проблемам в III–IV квартале 2003 года

Часть 1 (без участия иностранных специалистов)

Форумы

Сентябрь

5-й Всероссийский научный форум «Санкт-Петербург-Гастро-2003»

г. Санкт-Петербург*
СЗО РАМН
197376, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, 12
Тел.: (812) 234-34-18
СПбГМА им. И.И. Мечникова
Минздрава России
195067, г. Санкт-Петербург,
Пискаревский пр-т, 47
Тел.: (812) 543-93-38

Конгрессы

Сентябрь

2-й Поволжский конгресс по болезням органов дыхания

г. Волгоград
ВНЦ РАМН и АВО
400066, г. Волгоград,
Пл. павших борцов, 1
Тел.: (8442) 40-81-10,
Факс: (8442) 40-81-40
ВГМА Минздрава России

* После наименования мероприятия указано его место проведения

Съезды

Ноябрь

2-ой съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока.

г. Новосибирск
ГУ НИИ терапии СО РАМН
630003, г. Новосибирск, Влади-
мировский спуск, 2а
Тел.: (383-2) 29-32-53, 20-76-46,
29-20-48, 22-55-11;
Факс: (383-2) 22-28-21, 29-32-53

Конференции

Январь-май, октябрь-декабрь

Цикл научных конференций «Актуальные вопросы неврологии»

г. Москва
НИИ неврологии РАМН
123367, г. Москва,
Волоколамское ш., 80
Тел.: 490-20-43

Июнь

3-я Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы нейроэндокринологии»

г. Нижний Новгород
ЭНЦ РАМН
117036, г. Москва,
ул. Дм. Ульянова, 11
Тел.: 126-12-65

Дородовая диагностика, ее влияние на ведение беременности и родов

г. Ростов-на-Дону
НЦАГиП РАМН
117815 г. Москва, ул. Опарина, 4
Тел.: 438-40-68
Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России
343012 г. Ростов-на-Дону,
ул. Мечникова, 43
Тел.: (8632) 32-18-40,
32-62-96

Научно-практическая конференция «Нейроонкология, нейрорадиология и офтальмология в системе онкологической помощи – проблемы и перспективы»

г. Челябинск
ЮУНЦ РАМН, Проблемная лаборатория радиационной онкологии и ангиологии ЮУНЦ РАМН, Ассоциация онкологов Уральского Федерального округа, Челябинский онкологический диспансер
454087, г. Челябинск,
Медгородок, Челябинский онкологический центр
Тел.: (3512) 34-50-14

5-я Российская научно-практическая конференция «Гепатит В, С и D – проблемы диагностики, лечения и профилактики»

г. Москва
ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамален
РАМН
123098, г. Москва,

ул. Гамалеи, 18
Тел.: 193-71-31

Центр новейших медицинских и специальных технологий и систем РАМН

115446, г. Москва,
Каширское ш., 21
Тел.: 320-94-80

Методология оценки психического здоровья

г. Великий Новгород
Новгородский НЦ РАМН
173008, г. Великий Новгород
ул. Б.Санкт-Петербургская,
96/2
Тел.: (8162) 22-83-60,
(8162) 64-16-69

Август

Всероссийская научно-практическая конференция «Состояние и перспективы развития медицинской помощи населению горнодобывающих регионов Урала, Сибири и Дальнего Востока»

г. Ленинск-Кузнецкий
Государственный научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров СО РАМН
652509, г. Ленинск-Кузнецкий,
Кемеровская обл., Микрорайон 7
Тел./ факс: (384-56) 30-751
E-mail: info@gnkc.lnk.kuzbass.net

Сентябрь

Научно-практическая конференция «Фармакотерапия в педиатрии»

г. Москва
НЦЗД РАМН
117963, г. Москва,
Ломоносовский пр-т, 2/62
Тел.: 134-03-64

Научно-практическая конференция «Комплексная диагностика онкологических заболеваний»

г. Челябинск
ЮНЦ РАМН, Проблемная лаборатория радиационной онкологии и ангиологии ЮНЦ РАМН
454087, г. Челябинск,
Медгородок, Челябинский онкологический центр
Тел.: (3512) 34-50-14
Ассоциация онкологов Уральского Федерального округа, Челябин-

ский онкологический диспансер
Тел.: (3512) 34-50-14

Персистенция микроорганизмов

г. Оренбург
ЮНЦ РАМН, Оренбургский филиал ЮНЦ РАМН, ИКВС УрО-РАН, ОГМА Минздрава России
460000, г. Оренбург,
ул. Пионерская, 6
Тел.: (3512) 77-54-17, 77-94-08

Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы репродуктивного здоровья детей и подростков на Дальнем Востоке»

г. Владивосток
СО РАМН
Приморский научно-клинический центр ОМиД
690000, г. Владивосток,
ул. Уборевича, 30/37
Тел./ факс: (423-2) 42-07-05
E-mail: kkcomd@mail.primorye.ru

Всероссийская конференция «Здоровый ребенок 2002–2006 гг.»

г. Улан-Удэ
Бурятский филиал ГУ НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН
г. Улан-Удэ,
пр-т Строителей, 67
Тел.: (301-22) 37-54-86

Научно-практическая региональная конференция «Проблемы воспалительных неспецифических заболеваний легких в регионах Сибири и Дальнего Востока»

г. Улан-Удэ
ГУ ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН,
675000, г. Благовещенск,
ул. Калинина, 22
Тел.: (410-2) 42-32-33, 44-27-84
Факс: (410-2) 42-12-28
E-mail: cfpd@amur.ru

Октябрь

Всероссийская научно-практическая конференция «Здоровье и физическое воспитание детей и подростков»

г. Москва

НЦЗД РАМН
103064, г. Москва,
М.Казенный пер., 5
Тел.: 917-48-31, 134-03-64

Теоретические и практические аспекты болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств

г. Москва
НЦПЗ РАМН
115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 34
Тел.: 117-61-74

Научно-практическая конференция «Роль лучевой терапии в развитии органосохранных методов лечения при злокачественных новообразованиях»

г. Обнинск, Калужская обл.
МРНЦ РАМН
249036, г. Обнинск,
Калужская обл. ул. Королева, 4
тел. (08439) 7-23-21
РНЦ рентгенодиагностики Минздрава России
117839, г. Москва,
ул. Профсоюзная, 86
Тел.: 128-33-80
Ассоциация медицинских физиков России
115522, г. Москва,
Пролетарский пр-т, 15/6, к.2
Тел.: 321-11-13
Российская ассоциация рентгенологов, Российская ассоциация терапевтов-радиологов-онкологов
г. Обнинск, Калужская обл.
Тел.: (08439) 7-20-09

Пластичность и структурно-функциональная взаимосвязь коры и подкорковых образований

г. Москва
ГУ НИИ мозга РАМН
105064, г. Москва,
пер. Обуха, 5
Тел.: 917-80-07
Факс: 916-05-95

Региональная научно-практическая конференция «Роль санаторно-курортного лечения в процессе реабилитации населения Сибирского региона»

г. Новосибирск
ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН

630117, г. Новосибирск,
ул. Акад. Тимакова, 2
тел./Факс: (383-2)33-64-56
E-mail: sck@cyber.ma.nsc.ru

Всероссийская конференция «Региональные вопросы психиатрии и наркологии» (к 65-летию психиатрической службы Кузбасса)

г. Томск
ГУ НИИ психического здоровья
ТНЦ СО РАМН.

634014, г. Томск,
пос. Сосновый Бор
Тел.: (382-2)77-27-79, 77-84-97
Факс: (382-2)77-84-25
email:redo@mail.tomsknet.ru

Кемеровская областная клиническая психбольница Минздрава России

тел.: (384-2)55-24-98

КГМА Минздрава России
Тел.: (384-2)555380

Российская научная конференция «Методологические основы региональной политики по оптимизации системы охраны здоровья населения и окружающей среды (на модели Северо-Западного региона)»

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПбГМА им. И.И.Мечникова Минздрава России
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47
Тел.: (812) 543-93-18

Всероссийская научно-практическая конференция «Достижения в области глобального надзора за гриппом и их реализация в системе учреждений Госсанэпиднадзора России и РАМН»

г. Санкт-Петербург
НИИ гриппа РАМН
197376, г. Санкт-Петербург,
ул. Проф.Попова, 15/17
Тел.: (812) 234-62-00

Профилактика и лечение урогенитальных и гемоконтактных инфекций. Взаимозависимости с демографическими показателями

г. Великий Новгород
Новгородский НЦ РАМН

173008, г. Великий Новгород,
ул. Б.Санкт-Петербургская, 96/2
Тел.: (8162)22-83-60,
(8162) 64-16-69

Ноябрь

1-я Всероссийская конференция «Эндокринные аспекты репродуктивного здоровья в различные возрастные периоды (детство, зрелость, старение)»

г. Москва
ЭНЦ РАМН
117036, г. Москва,
ул. Дм.Ульянова, 11
Тел.: 124-62-03

Конференция молодых ученых, посвященная 60-летию РАМН

г. Москва
НЦПЗ РАМН
115522 г. Москва,
Каширское ш., 34
Тел.: 117-61-74

Ежегодная научно-практическая конференция «Новое в лечении и диагностике ревматических заболеваний»

г. Москва
ИР РАМН
115522, г. Москва,
Каширское ш., 34-а,
Тел.: 114-44-90, Факс: 114-44-68
e-mail: rheum.sc@mail.cnt.ru

Новые методические подходы в изучении эффективности, безопасности и механизмов действия лекарственных средств

г. Томск
ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН
634028, г. Томск, пр-т. Ленина, 3
Тел.: (382-2)418375
E-mail: mtm@pharm.tsu.ru

Опыт интеграции научных исследований НИИ-ВУЗ-клиника

г. Москва
ГУ НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН
125009, г. Москва,
ул. Моховая, 11, стр. 4
Тел.: 203-66-70
Факс: 203-54-32

Реактивность и пластичность гистологических структур в нормальных, экспериментальных и патологических условиях

г. Оренбург
ЮУНЦ РАМН, Оренбургский филиал ЮУНЦ РАМН, Оренбургская ГМА Минздрава России
460000, г. Оренбург,
ул Советская, 6
Тел.: (3532) 77-61-03, 77-44-63

Научно-практическая конференция «География рака в Уральском Федеральном округе»

г. Челябинск
ЮУНЦ РАМН, Проблемная лаборатория радиационной онкологии и ангиологии ЮУНЦ РАМН, Ассоциация онкологов Уральского Федерального округа, Челябинский онкологический диспансер
454087, г. Челябинск,
Медгородок, Челябинский онкологический диспансер
Тел.: (3512)34-50-14

Новые методические подходы в изучении эффективности, безопасности и механизмов действия лекарственных средств

ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН
634028, г. Томск, пр-т Ленина, 3
Тел.: (382-2)418375
E-mail: mtm@pharm.tsu.ru

Научно-практическая конференция «Высокие лазерные и информационные технологии в медицине Северо-Западного региона Российской Федерации»

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПбГМА им. И.И.Мечникова Минздрава России
195067, г. Санкт-Петербург,
Пискаревский пр-т, 47,
Тел.: (812) 543-50-14
Горбольница №31 г. Санкт-Петербург
197110, г. Санкт-Петербург,
пр-т. Динамо, 3
Тел.: (812) 235-20-10

Декабрь

Научно-практическая конференция «Дифференциро-

ванные немедикаментозные технологии восстановительного лечения заболеваний сердечно-сосудистой и выделительных систем»

г. Владивосток, пос. Горные ключи
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения – Владивостокский филиал ГУ ДНЦ ФМПД СО РАМН
690105, г. Владивосток,
ул. Русская, 73-г
Тел./ факс: (423-2)40-67-27
E-mail: imkol_nch@mail.pri-
more.ru
ООО санаторий «Жемчужина»,
АО «Приморские курорты»
692086 Приморский край, Киров-
ский р-н, пос. Горные ключи

Достижения науки – практическому здравоохранению

г. Москва
ВК «Экспоцентр»
РАМН
109544, г. Москва,
ул. Солянка, 14
Тел.: 298-21-52
Минздрав России
127994, г. Москва,
Рахмановский пер., 3
Тел.: 927-25-98
Тел./ Факс: 292-31-37
E-mail: mzrf.expo@inbox.ru

4-й квартал**Современные подходы к созданию мониторинга здоровья и деятельности здравоохранения на региональном уровне**

г. Великий Новгород
Новгородский НЦ РАМН
173008, г. Великий Новгород,
ул. Б.Санкт-Петербургская,
96/2
Тел.: (8162) 22-83-60,
(8162) 64-16-69

Симпозиумы**Октябрь**

Патогенез и патологическая анатомия критических, терминальных и постренимационных состояний

г. Москва
ГУ НИИ общей реаниматологии
РАМН
103031, г. Москва,
ул. Петровка, 25, стр. 2
Тел.: 200-2708, 289-9677
Факс: 209-9677
E-mail: niiorramn@mediann.ru

Симпозиум детских ортопедов-травматологов

г. Волгоград
ВНЦ РАМН и АВО
400066, г. Волгоград, Пл. павших борцов, 1
Тел.: (8442) 96-56-51
ВГМА Минздрава России

«Югра-гео» – научный симпозиум по проблемам адаптации систем жизнеобеспечения человека в условиях северных территорий

г. Ханты-Мансийск
ЮУНЦ РАМН, Ханты-Мансийский филиал ЮУНЦ РАМН, Ханты-Мансийский автономный округ, Ханты-Мансийский ГМИ Минздрава России
628011, г. Ханты-Мансийск,
ул. Рознина, 73
Тел./ Факс: 2-45-88, Тел.: 2-49-68

Ноябрь**Медицина и охрана здоровья (в рамках международной выставки «Медицина и охрана здоровья. Медтехника. Фармация»)**

г. Тюмень
ЮУНЦ РАМН, Тюменское отделение ТГМА Минздрава России
625023, г. Тюмень,
ул. Одесская, 54
Тел.: (3432) 27-67-78, 22-21-91

Семинары, школы, декадни**Январь-май, октябрь-декабрь**

Постоянно действующая школа-семинар по проблемам клинической неврологии

г. Москва
НИИ неврологии РАМН
123367, г. Москва,
Волоколамское ш., 80
Тел.: 490-20-43

Февраль-октябрь**Декадник «Актуальные проблемы клинической ди-абетологии» (для профессорского-преподавательского состава медвузов России)**

г. Москва
ЭНЦ РАМН
117036 г. Москва,
ул. Дм.Ульянова, 11
Тел.: 126-12-65

Сентябрь**Региональный обучающий семинар «Эпидемиология, лечение и профилактика цереброваскулярных заболеваний»**

г. Новосибирск
ГУ НИИ терапии СО РАМН
630003, г. Новосибирск,
Владимировский спуск, 2а
Тел.: (383-2)29-32-53, 20-76-46
Факс: (383-2)22-28-21, 29-32-53
E-mail: roounii@online.nsk.su

Октябрь**Анестезиология и реаниматология. Сертификационный цикл**

г. Новокузнецк
ГУ НИИ общей реаниматологии
РАМН
654056, г. Новокузнецк,
ул. Бардина, 28
Тел.: (3843) 46-41-21
факс 46-41-21

Всероссийский семинар памяти профессора Н.А.Белоконь «Актуальные проблемы детской кардиологии»

г. Томск
ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО
РАМН.
634049, г. Томск,
ул. Киевская, 111а
Тел.: (382-2)558263, 557132
Факс: (382-2)558410
E-mail: volkova@cardio.tsu.ru

Ноябрь**Тяжелая травма и массивная кровопотеря. Патогенез и лечебные мероприятия**

г. Москва
 ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН
 103031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2
 Тел.: 200-27-08, 289-96-77
 Факс: 209-96-77
 E-mail: niiorramn@mediann.ru

Научно-практическая школа «Внутриоперативный лабораторный контроль качества аналитических измерений»

г. Ангарск
 НИИ медицины труда и экологии человека – Ангарский филиал ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН
 665827, г. Ангарск,
 12а м/р-н, 3
 тел./Факс: (395-1)55-40-77

Декабрь**Медицина катастроф**

г. Новокузнецк
 ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН
 654056, г. Новокузнецк,
 ул. Бардина, 28
 Тел.: (3843) 46-41-21
 Факс: 46-41-21

Научные чтения**Декабрь****Научные чтения памяти академика АМН СССР Н.А.Юдаева (к 90-летию со дня рождения)**

г. Москва
 ЭНЦ РАМН
 117036, г. Москва,
 ул. Дм.Ульянова, 11
 Тел.: 124-62-03

Совещания**Июнь****Пути совершенствования эндокринологической помощи детям и подросткам России (для детских эндокринологов)**

г. Москва
 ЭНЦ РАМН
 117036 г. Москва,
 ул. Дм.Ульянова, 11
 Тел.: 126-12-65

Ноябрь**Рабочее совещание по детской онкологии руководителей отделений и главных врачей**

г. Москва
 РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН
 115478, г. Москва,
 Каширское ш., 24
 Тел.: 324-42-79

Часть 2 (с участием иностранных специалистов)**Форумы****Июнь****7-й Всероссийский форум им. акад. В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге»**

г. Санкт-Петербург
 НИИЭМ РАМН,
 197376, г. Санкт-Петербург,
 ул. Академика Павлова, 12
 тел. (812) 234-68-68
 СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
 Минздрава России,
 197022, филиал №1,
 г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8,
 Тел.: (812) 238-71-94

Июнь-июль**Международный экологический форум «Окружающая среда и здоровье человека»**

г. Санкт-Петербург
 НИИЭМ РАМН
 197376, г. Санкт-Петербург,

ул. Академика Павлова, 12
 Тел.: (812) 234-37-47; 234-09-25

Сентябрь-октябрь**4-й Российский научный форум «Скорая помощь-2003»**

г. Москва, ЦДХ на Крымском валу
 РАМН, Национальное научно-практическое об-во скорой медицинской помощи, ЗАО «МОРАГ Экспо»
 119415, г. Москва,
 пр-т Вернадского, 37, к.2
 тел./Факс: 938- 29-17/18;
 938-92-11/12
 E-mail: expo@morag.ru

Октябрь**5-й Российский форум «Мать и дитя»**

г. Москва
 НЦАГиП РАМН
 117815, г. Москва,
 ул. Акад.Опарина, 4
 Тел.: 438-18-00, 438-40-68

Октябрь-ноябрь**Медико-фармацевтический форум**

г. Москва, СК «Олимпийский»
 РАМН, Минздрав России
 127994, г. Москва,
 Рахмановский пер. 3
 Тел.: 927-25-98
 Тел./факс: 292-31-37
 E-mail: mzrf.expo@inbox.ru

Конгрессы**Июнь****4-й Международный конгресс по пластической и реконструктивной хирургии**

г. Ярославль
 РНЦХ РАМН
 119874 г. Москва,
 Абрикосовский пер., 2
 Тел.: 248-12-66
 ЯГМА Минздрава России
 150000, г. Ярославль,
 ул. Революции, 5

Тел.: (0852) 22-18-41;
(0852) 22-08-20

15-й Конгресс «Эндоскопия, гистероскопия в гинекологии и акушерстве»

г. Москва
НЦАГиП РАМН,
117815, г. Москва, ул. Опарина, 4
Тел.: 438-18-00, 438-40-68,
438-21-00

Сентябрь

5-й Конгресс Российского артроскопического общества «Современная конструктивно-восстановительная артроскопия и ортопедия»

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе Минздрава России,
192242, С-17, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3,
Тел.: (812) 174-86-75

Октябрь

7-й Международный конгресс по парентеральному и энтеральному питанию

г. Москва
ГУ ГНЦ РАМН
125167, г. Москва,
Новозыковский пр., 4а
тел./ Факс: 212-12-69
Моск.НИИ СП им. Н.В.Склифосовского Комитета здравоохранения г. Москвы
129010 г. Москва,
Сухаревская пл., 3
тел: 924-37-46

9-й Российский конгресс гастроэнтерологов

г. Москва
ОНУЦ «Гастроэнтерология (терапия)» РАМН, ММА им. И.М.Сеченова Минздрава России, ПК «Фундаментальные исследования в гастроэнтерологии и гепатологии» секции клинической физиологии НС РАН по физиологическим наукам, Российская гастроэнтерологическая ассоциация
119881, г. Москва,
Погодинская ул. 5
Тел.: 263-58-77
Факс: 248-36-10, 263-57-74

Ноябрь

Всероссийский Конгресс «Здоровое питание населения России: медицинские аспекты»

г. Москва
ГУ НИИ питания РАМН
109240, г. Москва,
Устьинский пр-д, 2/14
Тел.: 298-18-59
Факс: 298-18-72

2-й Всероссийский Конгресс «Профессия и здоровье»

г. Москва
ОПМ РАМН
109544 г. Москва,
ул. Солянка, 14
Тел.: 298-21-53
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва,
пр-т Буденного, 31
Тел.: 365-02-09
Минздрав России, Минпромнауки России, Минтруда России, Международный Центр телемедицины.

13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПбГМУ им. Акад. И.П.Павлова Минздрава России, НИИ пульмонологии при СПбГМУ им. Акад. И.П.Павлова Минздрава России
197022, филиал №1,
г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6/8,
Тел.: (812) 238-71-88

СЪЕЗДЫ

Май-июнь

4-й Съезд Российского общества экстракорпоральных технологий

Московская обл.
РНЦХ РАМН
19874, г. Москва,
Абрикосовский пер.2
Тел.: 246-91-45, 248-07-23

Октябрь

6-й Всероссийский съезд инфекционистов

г. Санкт-Петербург

СЗО РАМН, ВМА Минобороны России
194175, г. Санкт-Петербург,
ул. Лебедева, 6, СПб МАПО
Минздрава России,
193015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41,
Тел.: (812) 277-29-64

Ноябрь

9-й Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов

г. Москва
НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН
121552, г. Москва,
Рублевское ш., 135
Тел.: 414-75-71, 414-75-51

Конференции

Май-июнь

Молекулярная кардиология-современное состояние и перспективы развития

г. Москва
НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН
121552, г. Москва,
Рублевское ш., 135
Тел.: 414-75-71, 414-75-51

Июнь

Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования

г. Москва
ГУ ГНЦ РАМН
125167, г. Москва,
Новозыковский пр., 4-а,
Тел: 212-43-13

Социальная ответственность работодателя за здоровье работника (к 80-летию НИИ медицины труда РАМН)

г. Москва
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва,
пр-т Буденного, 31
Тел.: 365-02-09, 366-09-00
Факс: 366-05-83

Международная нефрологическая конференция «Белые ночи»

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПб МАПО Минздра-

ва России
193015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41,
Тел.: (812) 541-83-98

Научная конференция «Актуальные вопросы эхокардиографии»

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПб МАПО Минздрава России
193015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41
Тел.: (812) 275-19-10

7-я Всероссийская конференция с международным участием «Молекулярные основы иммунорегуляции, иммунодиагностики и иммунотерапии».

г. Санкт-Петербург
НИИЭМ РАМН,
197376, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, 12
тел. (812) 234-34-66
СПбГМУ им. Акад. И.П.Павлова
Минздрава России,
197022, филиал №1,
г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6/8
Тел.: (812) 238-71-94

Сентябрь

Современные методы лечения заболеваний сосудов головного мозга и вопросы флебологии. 14-я (XVIII) международная конференция Российской ассоциации ангиологов и сосудистых хирургов

г. Ростов-на-Дону
ИХ им. А.В.Вишневого РАМН
113811, г. Москва,
Б.Серпуховская, 27
Тел.: 236-65-65

Актуальные проблемы диагностики и лечения в офтальмологии (к 30-летию ГУ НИИГБ РАМН)

г. Москва
ГУ НИИГБ РАМН
119021, г. Москва,
ул. Рассолимо, 11
Тел./ факс: 248-03-21,
248-03-07

Теоретические основы и практические решения про-

блем санитарной охраны атмосферного воздуха (к 100-летию академика АМН СССР В.А.Рязанова)

г. Москва
ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н.Сысина РАМН
119992, г. Москва, ул. Погодинская, 10/15
Тел.: 246-58-24; Факс: 245-03-14
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва,
пр-т Буденного, 31
Тел.: 365-02-09;
Факс: 366-05-83

Октябрь

Механизмы канцерогенеза: клеточные, вирусные и молекулярные аспекты

г. Москва
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН
115478, г. Москва,
Каширское ш., 24
Тел.: 324-14-70, 323-57-33
НИИ медицинской приматологии РАМН
354341, Сочи-Адлер, Веселое, 1
Тел.: (8622) 91-92-50; 42-22-39

10-я юбилейная международная конференция хирургов-гепатологов России и стран СНГ

г. Москва
Университет дружбы народов им. П.Лумумбы Минобразования России
Ин-т хирургии им. А.В.Вишневого РАМН
113811, г. Москва,
ул. Б.Серпуховская, 27
Тел.: 237-80-54
Факс: 237-08-14

6-я Юбилейная Всероссийская конференция «Инфекция в хирургии. Современные технологии в диагностике и лечении»

г. Москва
Ин-т хирургии им. А.В.Вишневого РАМН
113811 г. Москва,
ул. Б.Серпуховская, 27
Тел.: 236-65-65,
236-63-76
Факс: 237-08-14

Актуальные вопросы лечения онкоурологических

заболеваний

г. Обнинск, Калужская обл.
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН
тел./ Факс: 324-96-64,
МРНЦ РАМН
249036, г. Обнинск,
Калужская обл., ул. Королева, 4,
Тел.: (08439) 7-2--63

3-я международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств»

г. Москва
РАМН
109240 г. Москва,
ул. Солянка, 14
Тел.: 298-21-27
Общественный благотворительный фонд поддержки здравоохранения «Здоровье»
121165 г. Москва,
ул. Студенческая, 38
Тел.: 249-45-56, 249-86-01

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы лучевой диагностики в травматологии, ортопедии и смежных дисциплинах»

г. Курган
ЮУНЦ РАМН, Курганский филиал
Российский НЦ «Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. И.А.Илизарова» Минздрава России
640014, г. Курган, ул. М.Ульяновой, 6
Тел.: (3522) 3-17-32, 3-33-10

Всероссийская конференция «Актуальные вопросы профилактики наркоманий»

г. Томск
ГУ НИИ психического здоровья
ТНЦ СО РАМН
634014, г. Томск,
пос. Сосновый Бор
Тел.: (382-2)77-27-79, 77-84-97
Факс: (382-2)77-84-25
E-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Научно-практическая конференция «Новые технологии в некоторых областях клинической медицины» (к 85-летию со дня основания института)

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, ЦНИ рентгено-радиологический ин-т Минздрава России

197758, г. Санкт-Петербург,
пос.Песочный-2, Ленинградская
ул., 70/4
Тел.: (812) 596-85-24

Научная конференция, посвященная 150-летию со дня рождения П.М.Альбицкого

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПбГМУ им. акад.
И.П.Павлова Минздрава России
197022, филиал №1,
г. Санкт-Петербург, ул. Льва
Толстого, 6/8,
Тел.: (812) 238-70-35

Ноябрь

7-я Российская онкологическая конференция

г. Москва
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН
115478, г. Москва,
Каширское ш., 24,
Тел.: 324-98-44, 324-98-34

Современные технологии в абдоминальной ургентной хирургии

г. Москва
РНЦХ РАМН,
119874, г. Москва,
Абрикосовский пер., 2
Тел.: 248-13-00

Современные методы герниопластики с применением полимерных материалов

г. Москва
Ин-т хирургии им. А.В.Вишневецкого РАМН
113811 г. Москва,
ул. Б.Серпуховская, 27
Тел.: 236-65-65, 236-63-76
Факс: 237-08-14

3-я конференция молодых ученых России «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины»

г. Москва
РАМН
109240 г. Москва,
ул. Солянка, 14
тел. 298-21-18
НИЦ ММА им. И.М.Сеченова
Минздрава России
119992 г. Москва,
ул. Б.Пироговская, 2/6
Тел.: 248-31-22

Научно-практическая конференция «Инфекционные и генетические поражения плода»

г. Красноярск
ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН
660022, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г,
тел./Факс: (391-2)23-19-63;
e-mail: inpr@scn.ru
Красноярская ГМА Минздрава
России
660022, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г;
Тел.: (395-2)27-49-24, 27-76-01

9-я Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы кардиологии»

г. Тюмень
Тюменский кардиологический
центр – филиал ГУ НИИ кардиологии
ТНЦ СО РАМН.
625025, г. Тюмень,
ул. Мельникайте, 111
Тел.: (345-2)22-76-08, 33-58-17,
22-22-24;
Факс: (345-2)22-53-49
E-mail: cardio@sbt.x.tmn.ru

3-я Всероссийская конференция с международным участием Ассоциации клинических анатомов «Современные оперативно-хирургические технологии, их анатомо-экспериментальное обоснование, методы подготовки специалистов»

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПбГМУ им. акад.
И.П.Павлова Минздрава России
197022, филиал №1,
г. Санкт-Петербург, ул. Льва
Толстого, 6/8,
Тел.: (812) 238-70-80

Шокогенная травма и травматическая болезнь (к 80-летию засл.д.н. СССР, д.м.н. проф. С.Л.Селезнева)

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, НИИ скорой помощи
им. И.И.Джанелидзе Минздрава
России
192242, С-17, г. Санкт-Петербург,
ул. Будапештская, 3,
Тел.: (812) 174-86-75

СИМПОЗИУМЫ

Июнь

Окружающая среда и старение(в рамках Международного экологического форума «Окружающая среда и здоровье человека»)

г. Санкт-Петербург
С-Пб Ин-т биорегуляции и геронтологии РАМН
197110, г. Санкт-Петербург,
пр-т Динамо, 3
Тел.: (812) 235-13-32

Июнь-июль

3-й Санкт-Петербургский симпозиум лауреатов Нобелевских премий «Физиология и медицина: из XX в XXI век»

г. Санкт-Петербург
С-Пб-ий Ин-т биорегуляции и геронтологии РАМН
197110, г. Санкт-Петербург,
пр-т Динамо, 3
Тел.: (812) 230-68-86, 230-00-49

Окружающая среда и перинатальная медицина(в рамках Международного экологического форума «Окружающая среда и здоровье человека»)

г. Санкт-Петербург
НИИАГ им. Д.О.Отта РАМН
199034, г. Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3
Тел.: (812) 328-19-02

Окружающая среда и здоровье человека в программе устойчивого развития в XXI веке (в рамках Международного экологического форума «Окружающая среда и здоровье человека»)

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПб МАПО Минздрава России,
193015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41
Тел.: (812) 272-52-06

Сентябрь

Международный симпозиум «Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздейст-

вия на внутреннюю среду организма»

г. Бишкек
 ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН.
 630117, г. Новосибирск,
 ул. акад. Тимакова, 2
 Тел./факс: (383-2)32-45-52;
 32-95-31
 Кыргызская ГМА. Минздрава Кыргызстана
 720020, г. Бишкек,
 ул. Ахунбаева, 92
 Тел./факс: 42-53-73, 54-55-79

Семинары, ШКОЛЫ**Май-июнь**

Европейская школа онкологов (ЕШО) «Лучевая диагностика и интервенционная радиология в клинической онкологии»

г. Суздаль, Владимирская обл.
 РОНЦ им. Акад. Н.Н. Блохина РАМН.
 115478, г. Москва,
 Каширское ш., 24
 Тел.: 324-63-60
 Факс: 324-44-96

Сентябрь

ЕШО по детской онкологии

г. Москва
 РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
 115478, г. Москва,
 Каширское ш., 24
 Тел.: 324-43-09, Факс: 323-57-77

4-й Российско-шведский семинар по неотложной медицине и медицине катастроф

г. Санкт-Петербург
 СЗО РАМН, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе Минздрава России
 192242, С-17, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3,

Тел.: (812) 174-86-75

Октябрь-ноябрь

ЕШО: «Лучевая терапия в клинической онкологии»

г. Москва
 РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
 115478, г. Москва,
 Каширское ш., 24
 Тел.: 324-10-89
 Факс: 324-10-89

Ноябрь

ЕШО: «Инфекции в онкологии»

г. Москва
 РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
 115478, г. Москва,
 Каширское ш., 24
 Тел.: 324-18-40
 Факс: 324-92-29, 324-18-30

Декабрь

Международная школа-семинар «Актуальные проблемы современной анестезиологии и реаниматологии»

г. Москва
 ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН
 103031, г. Москва,
 ул. Петровка, 25, стр. 2
 Тел.: 200-27-08, 289-96-77
 Факс: 209-96-77
 E-mail: niiorramn@mediann.ru

Сессии**Октябрь**

20-я Сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов

г. Москва
 ОНУЦ «Гастроэнтерология (терапия)» РАМН, ММА им. И.М. Сеченова Минздрава России, ПК «Фундаментальные исследования в гастроэнтерологии и гепатологии» сек-

ции клинической физиологии НС РАН по физиологическим наукам, Российская гастроэнтерологическая ассоциация
 119881, г. Москва,
 Погодинская ул. 5
 Тел.: 248-38-44
 Факс: 248-56-16

Ноябрь

Основные общепатологические и клинические закономерности развития критических, терминальных и постреанимационных состояний. Принципы их коррекции»

г. Москва
 ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН
 103031, г. Москва,
 ул. Петровка, 25, стр. 2
 Тел.: 200-27-08, 289-96-77
 Факс: 209-96-77
 E-mail: niiorramn@mediann.ru

Научные чтения, курсы**Июнь**

6-е Кашкинские чтения

г. Санкт-Петербург
 СЗО РАМН, СПб МАПО Минздрава России,
 193015, г. Санкт-Петербург,
 ул. Кирочная, 41
 Тел.: (812) 510-36-10

4-й Московский международный курс по эндоваскулярной хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии

г. Москва
 НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН
 121552, г. Москва,
 Рублевское ш., 135
 Тел.: 414-75-71, 414-75-51

Часть 3 (совместно с Секцией физиологии
отделения биологических наук РАН без участия иностранных специалистов)

Конференции

Июнь

Всероссийская конференция «Рецепция и внутриклеточная сигнализация»

г. Пушкино Московская обл.
НС РАН по физиологическим наукам, Ин-т биофизики клетки РАН
142202, г. Пушкино
Московской обл.
Тел.: 925-59-84, 923-96-68

Июль

12-я Всероссийская конференция «Нейроиммунология»

г. Санкт-Петербург
НС РАН по физиологическим наукам, Ин-т мозга человека РАН
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9
Тел.: (812) 234-68-30
Факс: (812) 234-32-47

Сентябрь

Нейрофизиологические механизмы работы мозга человека в норме и патологии (к 100-летию со дня рождения академика РАМН В.С. Русинова)

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, Ин-т высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

117485, г. Москва,
ул. Бутлерова, 5а
Тел.: 334-70-00
Факс: 338-85-00

Октябрь

Всероссийская конференция «Организм и окружающая среда» по теме «Адаптация к экстремным условиям»

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, ГИЦ РФ Ин-т медико-биологических проблем РАН
123007, г. Москва,
Хорошевское ш., 76-а
Тел.: 195-23-63
Факс: 195-22-53

Часть 4 (совместно с секцией физиологии
отделения биологических наук РАН с участием иностранных специалистов)

Конференции

Июнь

8-я Международная конференция по биологии высокого давления

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, ГИЦ РФ Ин-т медико-биологических проблем РАН
123007, г. Москва,
Хорошевское ш., 76-а
Тел.: 195-23-63
Факс: 195-22-53

Сентябрь

7-я Восточно-Европейская конференция «Простые нервные системы»

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, Калининградский ГУ, Ин-т высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117485, г. Москва,
ул. Бутлерова, 5-а
Тел.: 334-70-00
Факс: 338-85-00

Сентябрь

Международная конференция «Экспериментальная психология и физиология»

г. Санкт-Петербург
НС РАН по физиологическим наукам, Ин-т физиологии им. И.П. Павлова
199034, г. Санкт-Петербург,
наб. Макарова, 6
Тел.: (812) 328-11-01
Факс: (812) 328-05-01
E-mail: tch@infran.ru

Всероссийская конференция «Нейроэндокринология-2003. Нейроэндокринная регуляция приспособительного поведения»

г. Санкт-Петербург
НС РАН по физиологическим наукам, Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034, г. Санкт-Петербург,
наб. Макарова, 6
Тел.: (812) 328-11-01
Факс: (812) 328-05-01
E-mail: tch@infran.ru

10-я Всероссийская конфе-

ренция по физиологии и патологии почек и водно-солевого обмена

г. Новосибирск
НС РАН по физиологическим наукам, Новосибирский ГПУ, Ин-т цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск,
пр-т Лаврентьева, 10
Тел.: (3832) 34-24-74
Факс: (3832) 33-12-78

Октябрь

3-я Международная конференция «Механизмы регуляции висцеральных функций» (к 175-летию академика В.Ф. Овсянникова)

г. Санкт-Петербург
НС РАН по физиологическим наукам, ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034, г. Санкт-Петербург,
наб. Макарова, 6
Тел.: (812) 328-11-01
Факс: (812) 328-05-01
E-mail: tch@infran.ru

Всероссийская конференция «Адаптация организма к экстремальным условиям»

Клеточные рецепторы и сигнализация»

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, МГУ им. М.В.Ломоносова
119889, Москва,
Воробьевы горы, МГУ
Тел./ факс: 932- 99-79

Ноябрь

3-я Конференция молодых ученых «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины»

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам ММА им. И.М. Сеченова Минздрава России
119992, г. Москва,
ул. Б. Пироговская, 2, стр. 3
Тел.: 248-05-53
Факс: 248-48-93

Симпозиумы

Июль

Межклеточные сигналы в регуляции развития и пластичности мозга

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, Ин-т биологии развития РАН
117808, Москва, ул. Вавилова, 26
Тел.: 135-88-42
Факс: 135-80-12

Сентябрь-октябрь

Международный симпозиум «Человек и окружающая среда Севера»

г. Костомукша
НС РАН по физиологическим наукам, ПГУ Минобразование России
185640 г. Петрозаводск,
пр-т Ленина, 33
Тел.: (8142) 78-15-41,
(8142) 78-15-50
Факс: (8142) 71-10-00

Семинары, ШКОЛЫ

Октябрь

2-я Школа-конференция по сомнологии «Сон – окно в мир бодрствования»

г. Москва

НС РАН по физиологическим наукам, ин-т высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117475, г. Москва,
ул. Бутлерова, 5а
Тел.: 334-70-00
Факс: 338-85-00

Научные чтения, совещания

Сентябрь

Международное рабочее совещание «Взаимодействие гистаминергической и дофаминергической систем мозга при неконвульсионной и смешанной формах эпилепсии»

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, Ин-т высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117485, г. Москва,
ул. Бутлерова, 5-а
Тел.: 334-70-00
Факс: 338-85-00

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Российские медицинские вести» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на актуальную для практической медицины тему, высоком научном и методическом уровне. Желательно, чтобы материал был изложен доступным для понимания широкого круга врачей языком, содержал новую научную информацию и рекомендации практического характера.

2. Статья должна иметь препроводительную, подписанную руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение или рационализаторское предложение необходимо представить один экземпляр заверенной копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляют первый и второй экземпляры статьи, напечатанные на одной стороне листа бумаги формата А4 (210×297 мм) через два интервала между строками, по возможности – дискету с записью статьи в редакторах текстов «Word», «Works» и др. (формат rtf, doc). Текстовый и иллюстративный материалы можно пересылать по E-mail в виде attachment (адрес ниже).

4. Желательно, чтобы объем оригинальных статей не превышал 12 страниц, лекционных, обзорных и общетеоретических — 15, по обмену опытом работы — 6. Наличие рисунков и таблиц — **желательно**.

5. Со статьей необходимо представить напечатанное на отдельном листе резюме объемом не более 1/3 страницы, отражающее основное содержание работы. В конце резюме должны быть приведены ключевые слова статьи.

6. На первой странице статьи указывают фамилию и инициалы автора (авторов), названия работы и учреждения, где она выполнена. Статью подписывают все авторы, указывая фамилию, имя, отчество, служебный и домашний адреса с почтовыми индексами, номера телефонов.

7. Материал статьи должен быть изложен четко, сжато, без обширных исторических и литературных сведений, тщательно выверен. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируют на полях. В сносках обязательно указывают фамилию и инициалы автора (авторов), название источника, издательство, место и год издания, том, выпуск, страницы.

8. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы и др.) представляют в двух экземплярах. Фотографии должны быть контрастными, выполнены на плотной глянцевой бумаге, без повреждений (изломов, следов от надписей на обороте); графики и схемы выполняют на плотной бумаге черной тушью либо с помощью компьютерной графики, они должны иметь хорошее качество, позволяющее изготовить оригинал для типографии. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом пишут ее номер, фамилию первого автора статьи и ее название, обозначают верх и низ. Подрисовочные подписи печатают на отдельном листе. В них указывают номера рисунков, их названия, объясняют все условные обозначения. В подписях под микрофотографиями должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

9. Таблицы следует печатать на отдельных листах через два интервала между строками. Они должны быть компактными, иметь название, их головка — точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо обработать статистически. Фототаблицы редакция не принимает.

10. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Название фирм, выпускающих лекарственные средства, реактивы, аппаратуру, следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ).

11. Пристатейный список литературы должен быть напечатан на отдельном листе через два интервала между строками. В списке приводят только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. В библиографическом описании указывают фамилию и инициалы автора (авторов), название работы, издательство, место и год издания, том, выпуск, страницы. Источники располагают строго в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — зарубежных). Нумерация должна соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Нельзя давать ссылки на неопубликованные материалы. Библиография должна содержать последние работы отечественных и зарубежных авторов по данной теме. Объем пристатейного списка литературы не должен превышать 25 источников.

12. Редакция не принимает статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать текст статьи. Корректуры авторам не высылают, всю работу с ними проводят по авторскому оригиналу.

14. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращают. Переписку с авторами в таких случаях редакция не ведет.

15. В случае невыполнения указанных правил статьи к публикации не принимают.

Адрес редакции: г. Москва, ул. Поликарпова, д.10. Телефон / факс: (095)946–0716.

Адрес для корреспонденции: 125284, г.Москва, а/я 74, журнал «Российские медицинские вести».

E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru, info@m-vesti.ru. Интернет: www.m-vesti.ru