

**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,
А.М. Шилов,
Э.Г.Щербакова

Учредитель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

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

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

«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>

Перепечатка материалов только с разрешения
главного редактора и издателя.

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несут рекламодатели

РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ

Вести

В номере:

Внебольничная пневмония у взрослых:
практические рекомендации по диагностике,
лечению и профилактике

Бронхиальная астма и пестициды

Современные методы профилактики венозных
тромбоэмболических осложнений

Структурный анализ эффективности показателей
легочной вентиляции при диагностике
bronхиальной астмы

Современные взгляды на патогенез
«кифосколиотического сердца»

Особенности течения хронической сердечной
недостаточности при железодефицитной анемии

Морфологические исследования коллагенового
дренажа при антиглаукоматозных операциях

Механизмы геропротекторного действия пептидов

Новые технологии в хирургической онкогепатологии

Реализация прорывных технологий в гематологии

Применение гемопоэтических стволовых клеток
в детской онкологии

План научно-организационных мероприятий
РАМН на 2-е полугодие 2006 года

Лекции, обзоры

- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С.,
Рачина С.А., Яковлев С.В.
Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике,
лечению и профилактике 4
- Гаджиева Т.А.
Бронхиальная астма и пестициды 38

Исследования

- Варданян А.В., Мумладзе Р.Б., Зубрицкий В.Ф., Щелоков А.Л.,
Николаев К.Н., Ройтман Е.В., Зорина Н.А.
Современные методы профилактики венозных тромбозомических осложнений 45
- Ярцев С.С.
Структурный анализ диагностической эффективности показателей легочной
вентиляции начальных нарушений вентиляционной функции легких
у больных бронхиальной астмой 52
- Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г., Ветрилэ С.Т., Кулешов А.А.
Современные взгляды на патогенез «кифосколиотического сердца» 57
- Шилов А.М., Мельник М.В., Ким И.Р., Ретивых О.Н., Сарычева А.А.
Особенности течения хронической сердечной недостаточности
при железодефицитной анемии 62
- Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Ларионов Е.В., Автандилов Г.Г.,
Дроздова Г.Н., Рогачева И.В.
Морфологические исследования коллагенового дренажа, используемого
при антиглаукоматозных операциях после его имплантации в ткани глаза кролика 69

В президиуме РАМН

- Хавинсон В.Х.
Механизмы геропротекторного действия пептидов 73
- Патютко Ю.И.
Новые технологии в хирургической онкогепатологии: разработка
и практическое применение 74
- Воробьев А.И.
Реализация прорывных технологий в гематологии 76
- Поляков В.Г., Менткевич Г.Л.
Применение гемопоэтических стволовых клеток в детской онкологии 77

Информация

- План научно-организационных мероприятий Российской академии
медицинских наук на 2-е полугодие 2006 года 81
- Объявление о конкурсе на замещение вакантных должностей 88

Lectures, reviews

- Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., [Stratchounski L.S.], Kozlov R.S., Rachina S.A., Yakovlev S.V.*
Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis4
- Gadzhiyeva T.A.*
Bronchial asthma and pesticides38

Investigations

- Vardanjan A.V., Mumladze R.B., Zubritsky V.F., Schelokov A.L., Nikolayev K.N., Roytman E.V., Zorin N.A.*
Modern prophylactic methods of veins tromboembolic complications45
- Yartsev S.S.*
Structural analysis of diagnostic efficacy of lung ventilation scores of initial pulmonary ventilation disorders at patients with bronchial asthma52
- Yenaldiyeva R.V., Avtandilov A.G., Vetrile S.T., Kuleshov A.A.*
Modern opinions on the pathogenesis of «kyphoscoliotic» heart57
- Shilov A.M., Melnik M.B., Kim I.R., Retiuykh O.N., Sarycheva A.A.*
Peculiarities of the course of chronic heart failure at iron-deficiency anemia62
- Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Larionov Ye.V., Avtandilov G.G., Drozdova G.N., Rogachyova I.V.*
Morphological study of collagenic drain used at antiglaucoma operations after its implantation in rabbit eye tissue69

In the Presidium of the RAMS

- Havinson V.H.*
Mechanisms of action of peptides73
- Patyutko J.I.*
New technologies in surgical oncogepatology: development and practical application74
- Vorobyev A.I.*
Realization having dug technologies in gematology76
- Polyakov V.G., Mentkevish G.L.*
Application hemopoietic of cells in a children's oncology77

Information

- The shedule scientific medical meeting of the RAMS in II quarters of the year 200681

Бронхиальная астма и пестициды

Т.А. Гаджиева

Дагестанская государственная медицинская академия

Рост распространенности бронхиальной астмы (БА), неблагоприятная динамика заболеваемости и смертности, связанные с этим фактом психологические, медико-социальные и экономические последствия, ухудшение качества жизни больных обуславливают необходимость дальнейшего изучения причин возникновения болезни.

Как известно, 80% риска нанесения вреда здоровью человека определяет состояние окружающей среды, что справедливо и в отношении БА – заболевания, в патогенезе которого главную роль в равной степени играют генетические факторы и факторы внешней среды. Это позволило отнести БА к категории экологозависимых болезней, развитие которых определяется качественно-количественными характеристиками экологических факторов при их раздельном, сочетанном или комбинированном воздействии [1, 2, 3].

Аллергены внешней среды и профессиональные сенсibilизаторы рассматриваются как наиболее важные факторы риска развития БА [3]. Основными антропогенными экологическими факторами риска химической природы, воздействующими на человеческую популяцию в целом как непосредственно, так и через продукты питания, являются средства химизации сельскохозяйственного производства – ядохимикаты или, как их называют в мировой литературе, пестициды [5, 6, 10, 23]. Пестициды включают несколько групп препаратов в зависимости от предназначения: инсектициды, гербициды, фунгициды, фумиганты, родентициды, акарициды, биоциды и т.д., и являются единственным классом химических веществ, преднамеренно вводимых в окружающую среду из-за их токсичности [4, 8].

Миллионы людей подвергаются воздействию пестицидов в условиях производства или дома. Пестициды могут поступать в организм человека с пищей и водой, находиться во вдыхаемом воздухе, их широко используют как в сельскохозяйственном производстве, так и в быту для борьбы с насекомыми. В гигиенической классификации пестицидов по основным критериям вредности наряду с токсичностью, кожно-резорбтивной опасностью, опасностью по

степени летучести, стойкостью, blastоmоgеnnоcтью, teratогeннoстью, эмбриотоксичностью указаны их аллергенные свойства: сильные аллергены и слабые аллергены [4]. Неблагоприятные биологические последствия воздействия пестицидов, в том числе аллергические реакции, могут развиваться как непосредственно после воздействия, так и в отдаленные сроки, поскольку эти агрохимикаты обладают кумулятивными свойствами. При этом биологические эффекты, развившиеся непосредственно после воздействия пестицидов, можно рассматривать как предотвратимые, а отдаленные последствия предотвратить невозможно [4, 6, 10, 19].

Пестициды могут оказывать модифицирующее действие, потенцируя и видоизменяя влияние на организм других реальных, признанных или потенциальных факторов риска [6]. При оценке аллергенной опасности пестицидов следует иметь в виду возможность их не только раздельного, но и, чаще, сочетанного и комбинированного воздействия, а также воздействия на организм человека метаболитов пестицидов различных классов, нередко более токсичных, чем исходные химические соединения [8, 10, 11].

За исключением серы, натрия хлората, смеси Бордо и некоторых других неорганических пестицидов, большинство пестицидов – синтетические органические соединения. Наиболее токсичны и устойчивы во внешней среде хлор- и фосфорорганические пестициды, а также карбаматы [4]. В Европе и Северной Америке, в частности, применение хлорорганических пестицидов запрещено как в сельском хозяйстве, так и в быту, но остаточные концентрации этих препаратов все еще сохраняются в окружающей среде [34].

В натуральных исследованиях установлено неблагоприятное влияние пестицидов на здоровье человека, в том числе определена их роль в развитии такой патологии, как злокачественные новообразования [41, 42], врожденные пороки [5, 56], туберкулез [5], дерматиты [21, 44], внутриутробная гибель плода [9], спонтанные выкидыши [43] и т. д.

До недавнего времени пестициды не выделяли в качестве факторов риска развития БА. В настоящее

время эти группы химических соединений включены в перечень профессиональных сенсibilizаторов, которые могут не только спровоцировать начало БА, но и в дальнейшем способствовать отягощению течения и исхода заболевания [3, 16, 22]. По мнению A.D. Fryer, P.J. Lein, A. Senthilselvan, J.A. Hoppin и других исследователей, широкое использование пестицидов является фактором, способствующим повышению заболеваемости БА в США и других индустриальных странах с высокоразвитым сельскохозяйственным производством [25, 30, 31, 34, 38, 40, 54, 55]. Пестициды оказывают выраженное неблагоприятное влияние на здоровье населения земного шара, однако с учетом степени риска было бы обоснованно разделить его на следующие группы: 1) население, связанное с производством исходных химических соединений для получения пестицидов, их расфасовкой, транспортировкой и применением в сельскохозяйственном производстве; 2) население, применяющее ядохимикаты в быту; 3) все остальное население, потребляющее продукты питания с остаточным содержанием ядохимикатов или их метаболитов.

Хроническому воздействию малых доз пестицидов, поступающих с пищей, подвергается практически все население, хотя степень воздействия колеблется в зависимости от пищевого рациона, соблюдения технологии их безопасного применения, географического положения территорий и уровня промышленного развития [8, 10]. При этом следует признать, что риск патогенного действия пестицидов, в том числе в отношении БА, выше для населения сельской местности, интенсивно применяющего их для увеличения урожайности и сохранения урожая. Сельское население является наиболее многочисленной популяцией с высокой степенью риска воздействия пестицидов и стоит на втором месте после групп населения, занятого в их производстве как товарной продукции [22, 23, 28, 30, 34, 35, 40]. Так, метаболиты пестицидов обнаружены в крови и моче большинства детей, проживающих в сельской местности с развитым сельскохозяйственным производством [22, 39].

Следует отметить, что в сельской местности наблюдается не менее значительное увеличение распространенности БА, чем в городах [50], что также подтверждает наличие в сельской местности факторов риска, играющих значимую роль в развитии и отягощении клинического течения и исхода БА. Пестициды, интенсивность использования которых на территориях с развитым сельскохозяйственным производством высока, а технология, обеспечивающая их безопасное применение, далеко не всегда соблюдается, могут рассматриваться как реальный фактор риска развития БА в сельской местности [30, 31, 50, 54, 60].

J.A. Hoppin и соавт. [30] описывают когорту из 20 000 фермеров штатов Огайо и Северная Каролина, применяющих пестициды в сельскохозяйствен-

ном производстве. Первоначально предполагалось оценить риск развития злокачественных опухолей в этой когорте. Частоту случаев наличия свистящего дыхания у фермеров мужчин преимущественно белой расы сравнивали с частотой случаев отсутствия этого признака. Проводили также анализ взаимосвязи данного симптома с применением пестицидов различных химических классов, частотой и интенсивностью их использования, обеспечением безопасной технологии применения. Установлено, что использование 11 из 40 исследованных пестицидов ассоциировалось с симптомом свистящего дыхания. В большинстве случаев вероятность развития свистящего дыхания возрастала с повышением частоты и интенсивности применения пестицидов в течение последнего года. Наиболее часто свистящее дыхание отмечалось при применении пестицидов в виде аэрозолей.

В исследовании, проведенном A. Senthilselvan и соавт., выявлена зависимость между частотой применения пестицидов, ингибирующих холинэстеразу, и развитием БА у фермеров [54]. В рандомизированном исследовании, в которое были включены 15 637 жителей 12 индустриально-развитых стран, оценивали риск развития БА в зависимости от профессиональной деятельности. Диагноз БА подтверждался наличием симптомов заболевания и положительным бронхоконстрикторным тестом на метахолин. Наиболее высокий риск развития БА отмечен у фермеров, маляров, рабочих, занятых на производстве пластмасс, и сельскохозяйственных рабочих [35].

Интенсивное применение пестицидов и минеральных удобрений способствовало значительному повышению риска развития астмоподобных симптомов у жителей одного из сельских районов Китая [60]. В исследованиях, проведенных J. Beard и соавт. [13], A. Draper и соавт. [21], J.C. Dalphin и соавт. [18], установлена статистически достоверная связь частоты развития БА с интенсивностью применения пестицидов.

Приведенные данные свидетельствуют, что пестициды могут служить одной из причин повышения заболеваемости БА. Однако результаты отдельных работ не согласуются с данными абсолютного большинства исследователей, что, по-видимому, связано с отсутствием унифицированных условий проведения как экспериментальных, так и натуральных исследований по изучению пестицидов как фактора риска развития БА [32, 43].

Интенсивным применением пестицидов в сельском хозяйстве пытаются объяснить и неблагоприятную динамику смертности в группе больных БА [13, 34]. Так, в исследовании, проведенном в Австралии, оценивали смертность в группе, состоявшей из 199 сельскохозяйственных рабочих, в течение длительного периода времени подвергавшихся воздействию пестицидов. Уровень общей смертности в

этой группе был статистически достоверно выше, чем в контрольной. Особенно значимо увеличилась смертность в группе больных БА, сочетавшейся с сахарным диабетом [13].

Патогенетические механизмы, посредством которых пестициды могут приводить к развитию БА или способствовать ухудшению клинического течения заболевания, многогранны. В патогенезе воспалительных изменений в респираторном тракте, вызванных пестицидами, существенную роль играют реакции гиперчувствительности I-го типа. Развитие ранней аллергической реакции, возможно, обусловлено аллергенными свойствами самих пестицидов, а также присутствием этим химическим соединениям свойством, характерным для всего класса ксенобиотиков, «...при хроническом воздействии в малых дозах вызывать образование конъюгированных антигенов путем непосредственного взаимодействия с белками или мембранами» [2]. По мнению Б.Т. Величковского [2], «...аллергические заболевания могут быть результатом комбинированного воздействия антигенов и ксенобиотиков». Интересен тот факт, что количество пестицидов, которое может вызвать аллергическую реакцию у предрасположенных лиц, ничтожно мало и может быть в 1000 раз меньше количества, которое обуславливает токсический эффект [7]. Систематических исследований по изучению влияния длительного воздействия пестицидов в низких концентрациях на организм человека не проводили. В 5-летнем эксперименте на мышах, проведенном группой американских исследователей, установлено, что добавление в питьевую воду, которую давали мышам, смеси пестицидов в концентрациях, близких к их концентрациям в грунтовых водах сельскохозяйственных областей США, вызывало нарушение деятельности нервной, иммунной и эндокринной систем [48].

По мнению И.М. Трахтенберга [6], аллергенные свойства пестицидов объясняются их способностью уменьшать связывание белками биологически активных веществ и подавлять ферментные системы, катализирующие их разрушение, что обуславливает развитие аллергического феномена. В ряде клинических исследований установлено, что пестициды могут инициировать симптомы немедленной аллергической реакции, такие как аллергический ринит, астматический приступ и анафилаксию [7, 57]. Аллергия на химические соединения имеет отношение к аллергической реакции на низкомолекулярные агенты, которые для стимуляции иммунного ответа, как, например, гаптены, должны связываться с носителем — макромолекулой. Клинико-патогенетические особенности БА, индуцированной химическими соединениями, идентичны проявлениям аллергической реакции на агенты, имеющие большой размер, например пыльцу растений и шерсть животных [33].

Пестициды могут способствовать формированию

атопического статуса, оказывая непосредственное влияние на содержание IgE в сыворотке крови [36]. Так, S. Kossmann и соавт. оценивали содержание IgE в сыворотке крови рабочих химического завода, производящего хлорфенвинпрос — пестицид, относящийся к классу фосфорорганических пестицидов. При этом концентрация этого вещества в воздушной среде не превышала пороговый уровень и в среднем составляла 0,0008–0,0018 мг/м³. Средняя концентрация IgE, определяемого радиоизотопным методом, у рабочих завода была значительно выше, чем в контрольной группе. У 31,4% рабочих завода были также снижены показатели индекса Тиффно и бронхиальной проходимости [36]. Специфический бронхопровокационный тест с аллергенами позволил установить связь профессиональной БА с воздействием некоторых пестицидов — каптифола [49], серосодержащих пестицидов [24], пиритринов и пиритридов [15], фосфорорганических пестицидов [36]. Последние вызывают повышенную продукцию слизи и бронхokonстрикцию [25, 38]. Пиритриновы и пиритриды, широко используемые для борьбы с тараканами в жилых помещениях, обуславливают развитие аллергической сенсibilизации [15].

Формированию повышенной чувствительности дыхательных путей как ко всем химическим препаратам, так и к очевидным аллергенам способствует повышение холинергического тонуса. Фосфорорганические ядохимикаты и карбаматы блокируют холинэстеразу [22, 25, 38, 45], что приводит к накоплению ацетилхолина в синапсах, усилению тонуса блуждающего нерва и как следствие к нарушению функционирования центральной и периферической нервных систем, являющемуся одним из центральных звеньев патогенеза БА. Это наглядно продемонстрировано в ряде экспериментальных работ. Так, в исследовании, проведенном S. Gralewicz [27], крысы, подвергшиеся воздействию фосфорорганических пестицидов, обладали гипочувствительностью как к холинергическим антагонистам, так и к допаминергическим агонистам, т.е. фактически у крыс возникло нарушение регуляции вегетативной нервной системы с преобладанием холинергического тонуса. D. Overstreet и V. Djuric [45, 46] в эксперименте на специально выведенной линии крыс с повышенной чувствительностью к препарату, блокирующему холинэстеразу, по механизму действия подобному фосфорорганическому пестициду, было показано, что у этих крыс отмечается более выраженный бронхokonстрикторный эффект в ответ как на холинергический агонист, так и на стимуляцию аллергеном, они обладают повышенной чувствительностью к стимуляторам допаминовых и серотониновых рецепторов. Таким образом, дисбаланс в деятельности парасимпатической и симпатической нервных систем, в частности повышение холинергического тонуса в

результате нейротоксического действия пестицидов, может быть одной из причин развития БА или ее более тяжелого клинического течения.

Как известно, ключевую роль в развитии как экзогенной, так и эндогенной формы БА играет нарушение иммунной регуляции, в основе которой лежит поляризация недифференцированных Т-хелперов (Th0) в лимфоциты подтипа Th2, вырабатывающие цитокины IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-16, ответственные за развитие классической реакции гиперчувствительности замедленного типа. При этом уменьшается содержание Th1-лимфоцитов, вырабатывающих преимущественно IL-2 и интерферон гамма, ингибирующих активацию В-лимфоцитов и синтез IgE. Установлено, что причиной формирования атопического статуса и развития БА может быть врожденное нарушение созревания Th1-лимфоцитов, а также их дефект в результате неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды [3]. Сложный баланс иммунной системы уязвим при воздействии любого химического соединения. Не являются исключением и пестициды, которые могут вызывать структурные и функциональные изменения в иммунной системе вследствие своей выраженной иммунотоксической активности, включающие гистопатологические изменения в иммунных органах, клеточную патологию, нарушение созревания и функциональные изменения иммунокомпетентных клеток, изменения в популяциях В- и Т-лимфоцитов, а также нарушения функционирования гуморального и клеточного звеньев иммунитета [11, 26, 58, 59]. Следствием перечисленных нарушений могут быть не только иммуносупрессивные реакции, но также развитие реакций гиперчувствительности и аутоиммунных реакций [26].

Под влиянием различных факторов окружающей среды иммунотоксические свойства пестицидов могут модифицироваться. Чувствительность иммунной системы к действию пестицидов повышается при дефиците белка в рационе питания, длительном физическом и эмоциональном стрессе, способствующем интенсификации свободнорадикальных процессов в организме [11]. При оценке степени риска следует также учитывать факторы, влияющие на трансформацию пестицидов в организме человека и окружающей среде, такие как температура, влажность, pH крови и т.д. [10].

Пестициды изменяют и функциональную активность рецепторного аппарата клетки, оказывая непосредственное влияние на состояние биологических мембран, соотношение нуклеотидов, активность ферментов и других систем внутри клетки [14, 28, 47]. Так, пирметрин, пестицид из группы пиретроидов, в дозе 10 мкмоль вызывал дозозависимое ингибирование АТФазы мембран лейкоцитов у млекопитающих. Комбинированное воздействие пирметрина и пиперонил-бутоксидов усиливало действие каждого

из веществ [28]. В исследовании, проведенном R. Pohland и U. Tiermann [47], было показано, что пестициды вызывают уменьшение содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) внутри клетки, индуцированное форсколином. Добавление пестицидов в дозе 16 и 32 мкмоль после инкубации в течение 1 ч вызывало дозозависимое ингибирование уровня цАМФ внутри клетки. В проведенном P. Vonsi и соавт. [14] экспериментальном исследовании установлено, что пестицид ротенон вызывает раннюю мембранную деполяризацию, сопровождающуюся повышением внутриклеточной концентрации натрия, а затем позднюю мембранную деполяризацию с повышением внутриклеточной концентрации кальция в холинергических нейронах крыс, а также снижает активность холинацетилтрансферазы в ряде иммунореактивных клеток. Пестициды могут также нарушать связывание физиологического лиганда со стероидными рецепторами [20].

Одним из патогенетических механизмов развития БА у ряда больных является нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, в результате чего блокируется циклооксигеназный путь метаболизма и он идет по липооксигеназному пути, в процессе метаболизма освобождаются лейкотриены С и D, являющиеся химическими субстратами медленно реагирующей субстанции анафилаксии (МРС-А). Пестициды, в частности карбаматы, блокируют циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах человека, ковалентно связываясь с белками кровяной пластинки, одним из которых и является циклооксигеназа тромбоцитов [37].

Пестициды могут оказывать влияние и на гормональный профиль. Так, в исследовании, проведенном A.P. Beard и соавт. [12], добавление хлорорганических пестицидов линдана и пентахлорфенола в пищу ягнят вызывало снижение концентрации тироксина, эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови. ДДТ, метоксихлор, эндосульфат и дикофол оказывают эстрогенподобное действие [17, 29]. Популярный гербицид атразин вызывает дизовариальные расстройства, нарушает связывание стероидных гормонов с рецепторами, влияет на уровень эстрогенов [20]. Хлорорганические пестициды, используемые в дозах ниже предельно допустимого уровня, вызывают гипертрофию и дисфункцию щитовидной железы [10]. Преморбитные изменения эндокринной системы, вызванные пестицидами, возможно, могут служить предрасполагающим фоном для формирования атопического статуса.

Воздействию пестицидов наиболее подвержены дети, особенно раннего возраста. Анализ всех документированных случаев отравления пестицидами в США показал, что 57% пострадавших были дети, не достигшие 6 лет [34]. Незрелость нервной, респираторной и иммунной систем, низкий коэффициент

поверхности кожи по отношению к массе тела, сниженная способность к детоксикации токсичных субстанций – факторы, обуславливающие более высокую чувствительность детей к низкому качеству экологии и как следствие большую распространенность в детской популяции экологозависимых заболеваний, к числу которых относится и БА [23, 24]. Распространенность БА в детской популяции, по данным научной литературы, достигает 10% [3].

Обоснованно включение в группу повышенного риска и беременных, поскольку возможно неблагоприятное влияние пестицидов на плод в период внутриутробного развития. Данные литературы свидетельствуют, что воздействие пестицидов в период беременности ассоциируется с повышенным риском спонтанных выкидышей [44] и внутриутробной смерти плода [9]. По нашему мнению, не исключается также врожденная предрасположенность к развитию аллергических заболеваний.

В исследовании, проведенном В.И. Польшенко и соавт. [5], приводятся данные о действии пестицидов на здоровье детей, свидетельствующие с вероятностью 50–70% об их непосредственном влиянии на возникновение БА. Согласно данным, полученным в исследовании, выполненном М.Т. Salam и соавт. [50], наибольший риск развития БА в возрасте до 5 лет отмечался у детей, которые подверглись воздействию гербицидов и других пестицидов на первом году жизни. Обследование, проведенное в ливанских школах, также показало, что любой контакт с пестицидами приводил к нарушению функции дыхательной системы [51].

Как отмечалось ранее, пестициды могут инициировать симптомы немедленной аллергической реакции, однако в литературе недостаточно освещены вопросы влияния пестицидов на поздний аллергический ответ, в основе формирования которого лежит персистирующее асептическое воспаление дыхательных путей. Косвенным свидетельством значимой роли пестицидов в развитии поздней аллергической реакции с вовлечением вторичных эффекторных клеток служит их способность повышать бронхиальную реактивность, которая, как известно, является диагностическим маркером БА. Пестициды обладают способностью повышать реактивность бронхов к бронхоконстрикторным стимулам, что было продемонстрировано как в экспериментальных [25, 38, 53], так и в натуральных [37, 52] исследованиях. Так, в эксперименте на морских свинках, проведенном А.Д. Фруге и соавт., выявлено, что широко используемый фосфорорганический пестицид хлорпирифос потенцировал бронхоконстрикцию дыхательных путей, индуцированную электрической стимуляцией блуждающего нерва. Однократная подкожная инъекция 70 или 390 мг/кг хлорофоса привела к усилению бронхоконстрикции. Эффект сохранялся в течение

24 ч или 7 дней соответственно. При этом потенцирующий эффект фосфорорганических пестицидов, по мнению авторов, был связан не только с их антихолинэстеразной активностью, но также с дисфункцией M_3 -рецепторов в мышечной ткани дыхательных путей и с ингибацией M_2 -рецепторов блуждающего нерва в легких. Аналогичное действие оказывали и другие фосфорорганические пестициды – хлорпирифос, паратион и диазинос [25, 38]. В эксперименте на кроликах, проведенном Р. Segura и соавт. [53], паратион вызывал отек слизистой оболочки бронхов, увеличивал секрецию бронхиальных желез, в субклинической дозе повышал реактивность бронхов к ацетилхолину, ингибировал активность цитохрома C450, повышал сопротивление дыхательных путей, преимущественно у особей мужского пола.

Влияние пестицидов на функцию внешнего дыхания и гиперреактивность бронхов изучали также в эксперименте *in vivo*, хотя проведение таких исследований связано с рядом трудностей. Так, в двойном перекрестном рандомизированном исследовании С.М. Salome и соавт. [52] оценивали влияние стандартного инсектицида в аэрозоле на функцию внешнего дыхания, гиперреактивность бронхов к метахолину и частоту развития симптомов заболевания у 25 больных БА. У обследованных, подвергнутых воздействию стандартного инсектицида, отмечены статистически достоверное уменьшение объема форсированного выдоха в 1 с, повышение реактивности бронхов к метахолину, увеличение частоты и выраженности клинических симптомов БА по сравнению с показателями в контрольной группе. Таким образом, пестициды могут не только провоцировать приступы удушья и вызывать различные нарушения бронхиальной проходимости, но также приводить к повышению гиперреактивности бронхов.

Приведенные данные литературы, преимущественно зарубежной, свидетельствуют о том, что пестициды необходимо рассматривать как реальные общепопуляционные факторы риска развития БА, поскольку они воздействуют не только на группы населения, подвергающиеся воздействию пестицидов в процессе профессиональной деятельности, но и на все население, в том числе детское. Средства химизации сельскохозяйственного производства являются наиболее распространенными экологическими, абиотическими, антропогенными факторами риска, действие которых в настоящее время предотвратить невозможно и аллергенная опасность которых зависит от их физико-химической природы, интенсивности и продолжительности воздействия, токсичности, стойкости и кумулятивных свойств.

Пестициды следует рассматривать не только как первичные факторы риска развития БА, но и, что не менее важно, как факторы, способствующие хронизации заболевания. Такое заключение основано на

результатах анализа приведенных данных, отражающих многочисленные аспекты воздействия пестицидов на патогенетические механизмы формирования атопического статуса и развития заболевания, включая нарушение иммунной регуляции [11, 26, 58, 59], блокирование мембранных функций [14, 20, 47] и ферментных систем [28], нарушение деятельности нервной [12, 17, 20, 29] и гормональной [23, 25, 27, 38, 45, 46] систем и т.д.

Оценивая влияние непосредственных и отдаленных биологических эффектов пестицидов как потенциальных факторов риска развития БА, необходимо учитывать не только их раздельное, но и, чаще, сочетанное и комбинированное воздействие, а также врожденную предрасположенность организма к развитию заболевания.

Результаты изучения пестицидов как факторов

риска развития БА неоднозначны, однако большинство исследователей признают, что пестициды способствуют возникновению БА и оказывают существенное влияние на ее течение и исход. Заслуживает внимание также следующее обстоятельство: исследования по изучению этиологических, патогенетических, клинических и превентивных аспектов проблемы пестициды – БА выполняют преимущественно зарубежные ученые, в отечественной литературе имеются лишь единичные сообщения. Многие аспекты аллергенных эффектов пестицидов, в том числе в отношении БА, особенно при сочетанном и комбинированном воздействии как в натуральных, так и экспериментальных исследованиях, пока не изучены. В то же время очевидно, что такие исследования представляют большой интерес как для прикладной, так и для фундаментальной науки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов В.Б. Антропогенные экологические болезни // Клини. мед. – 1993. – №36. – С. 15–19.
2. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология // Пульмонология. – 1991. – №1. – С. 47–53.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2002.
4. Медведь Л.И. Справочник по пестицидам / Под ред. А.В. Павлова. – М.: Медицина, 1986. – С. 11–12.
5. Польшченко В.И., Хижняк Н.И., Байда Л.К., Андриенко Н.П. Оценка показателей заболеваемости как тестов для выявления связи здоровья населения с интенсивностью применения пестицидов // Пестициды и здоровье. – Краснодар, 1989. – С. 27–29.
6. Трахтенберг И.М. Современные аспекты влияния на организм малых концентраций пестицидов. Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. – Киев, 1968. – С. 72–80.
7. Achmadi U.F., Pauluhn J. Household insecticides and assessment of inhalation toxicity: A workshop summary // Exp. Toxicol. Pathol. – 1998. – Vol. 506. – P. 67–72.
8. American Thoracic Society. Respiratory health hazards in agriculture // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 158, N 5. – P. 1–76.
9. Arbuckle T.E., Sever L.E. Pesticide exposures and fetal death: a review of the epidemiologic literature // Crit. Rev. Toxicol. – 1998. – Vol. 28, N 3. – P. 229–270.
10. Baker S.R., Wilkinson C.F. The effects of pesticides on human health, Advances in modern environmental toxicology XVIII. – Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing, 1990.
11. Banerjee B.D. The influence of various factors on immune toxicity assessment of pesticide chemicals // Toxicol Lett. – 1999. – Vol. 107, N 1–3. – P. 21–31.
12. Beard A.P., Bartlewski P.M., Chandolia R.K. et al. Reproductive and endocrine function in rams exposed to the organochlorine pesticides lindane and pentachlorophenol from conception // J. Reprod. Fertil. – 1999. – Vol. 115, N 2. – P. 303–314.
13. Beard J., Sladden T., Morgan G. et al. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers // Environ. Health Perspect. – 2003. – Vol. 111, N 5. – P. 724–730.
14. Bonsi P., Calabresi P., De Persis C. et al. Early ionic and membrane potential changes caused by the pesticide rotenone in striatal cholinergic interneurons // Exp. Neurol. – 2004. – Vol. 185, N 1. – P. 169–181.
15. Box S.A., Lee M.R. A systemic reaction following exposure to a pyrethroid insecticide // Hum. Exp. Toxicol. – 1996. – Vol. 15. – P. 389–390.
16. Chan-Yeung M., Malo J.L. Tables of major inducers of occupational asthma // Asthma in the workplace / Eds. I.L. Bernstein, M. Chan-Yeung, J.-L. Malo et al. – 2nd ed. – New York: Marcel Dekker, Inc., 1999. – P. 683–720.
17. Cummings A.M. Methoxychlor as a model for environmental estrogens // Crit. Rev. Toxicol. – 1997. – Vol. 27. – P. 367–379.
18. Dalphin J.C. Respiratory pathology in the agricultural environment // Rev. Prat. – 1998. – Vol. 15, N 48 (12). – P. 1313–1318.
19. Dalvie M.A., White N., Raine R. et al. Long-term respiratory health effects of the herbicide paraquat among workers in the Western Cape // Occup. Environ. Med. – 1999. – Vol. 56. – P. 391–396.
20. Danzo B.J. Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins // Environ. Health Perspect. – 1997. – Vol. 105. – P. 294–301.
21. Draper A., Cullinan P., Campbell C. et al. Occupational asthma from fungicides fluazinam and chlorothalonil // Occup. Environ. Med. – 2003. – Vol. 60, N 1. – P. 76–77.
22. Ernst P. Pesticide Exposure and Asthma // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165, N 5. – P. 563–564.
23. Eskenazi B., Bradman A., Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects // Environ. Health Perspect. – 1999. – Vol. 107. – P. 409–419.
24. Faustman E.M., Silbernagel S.M., Fenske R.A. et al. Mechanisms underlying children's susceptibility to environmental toxicants // Environ. Health Perspect. – 2000. – Vol. 108. – P. 13–21.
25. Fryer A.D., Lein P.J., Howard A.S. et al. Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity // Amer. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – L963–L969.
26. Galloway T., Handy R. Immunotoxicity organophospho-

- rous pesticides // *Ecotoxicology*. – 2003. – Vol. 12, N 1–4. – P. 345–363.
27. *Gralewicz S., Lutz P., Tomas T.* Behavioural responsiveness to amphetamine or scopolamine following repeated exposure to chlorphenirphos in rats // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. – 2002. – Vol. 62, N 2. – P. 75–83.
 28. *Grosman N., Diel F.* Influence of pyrethroids and piperonyl butoxide on the Ca(2+)-ATPase activity of rat brain synaptosomes and leukocyte membranes // *Int. Immunopharmacol.* – 2005. – Vol. 5, N 2. – P. 263–270.
 29. *Guillette L.J., Gross T.S., Masson G.R.* et al. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida // *Environ. Health. Perspect.* – 1994. – Vol. 102. – P. 680–688.
 30. *Hoppin J.A., Umbach D.M., London S.J.* et al. Chemical predictors of wheeze among farmer pesticide applicators in the Agricultural Health Study // *Amer. J. Resp. Grit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 683–689.
 31. *Hoppin J.A., Umbach D.M., London S.J.* et al. Animal production and wheeze in the Agricultural Health Study: interactions with atopy, asthma, and smoking // *Occup. Environ. Med.* – 2003. – Vol. 60, N 8. – P. e3.
 32. *Jones S.M., Burks A.W., Spencer H.J.* et al. Occupational asthma symptoms and respiratory function among aerial pesticide applicators // *Amer. J. Ind. Med.* – 2003. – Vol. 43, N 4. – P. 407–417.
 33. *Karol M.H., Macina O.T., Cunningham A.* Cell and molecular biology of chemical allergy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2001. – Vol. 87, N 6 (suppl. 3). – P. 28–32.
 34. *Klein-Schwartz W., Smith G.S.* Agricultural and horticultural chemical poisoning: mortality and morbidity in the U.S. // *Ann. Emerg. Med.* – 1997. – Vol. 29, N 2. – P. 232–238.
 35. *Kogevinas M., Anto J.M., Sunyer J.* et al. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1750–1754.
 36. *Kossmann S., Pierzchala W., Hejczy J.* Bronchial hyperreactivity in chemical plant workers employed in the production of dust pesticides // *Wiad. Lek.* – 1999. – Vol. 52, N 1–2. – P. 25–29.
 37. *Krug H.F., Hamm U., Berndt J.* Mechanism of inhibition of cyclo-oxygenase in human blood platelets by carbamate insecticides // *Biochem. J.* – 1988. – Vol. 250, N 1. – P. 103–110.
 38. *Lein P.J., Fryer A.D.* Organophosphorus Insecticides Induce Airway Hyperreactivity by Decreasing Neuronal M2 Muscarinic Receptor Function Independent of Acetylcholinesterase Inhibition // *Toxicol. Sci.* – 2005. – Vol. 83, N 1. – P. 166–176.
 39. *Loewenherz C., Fenske R.A., Simcox N.J.* et al. Biological monitoring of organophosphorus pesticide exposure among children of agricultural workers in Central Washington State // *Environ. Health. Persp.* – 1997. – Vol. 105. – P. 1344–1353.
 40. *Masley M.L., Semchuk K.M., Senthilselvan A.* et al. Health and environment of rural families: results of a Community Canvass survey in the Prairie Ecosystem Study (PECOS) // *J. Agric. Saf. Health.* – 2000. – Vol. 6, N 2. – P. 103–115.
 41. *Meyer A., Christmas J., Moreira J.C.* et al. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil // *Environ Res.* – 2003. – Vol. 93, N 3. – P. 264–271.
 42. *Mills, Yang R.* Breast cancer risk in Hispanic agricultural workers in California // *Int. J. Occup. Environ. Health.* – 2005. – Vol. 11, N 2. – P. 123–131.
 43. *Nriagu J., Robins T., Gary L.* et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in south-central Durban, South Africa // *Europ. J. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 15, N 8. – P. 747–755.
 44. *O'Malley M.A.* Skin reactions to pesticides // *Occup. Med.* – 1997. – Vol. 1. – P. 327–345.
 45. *Overstreet D.H., Djuric V.* Links between multiple chemical sensitivity and asthma in a rat model of cholinergic hypersensitivity: a brief review // *Toxicol. Ind. Health.* – 1999. – Vol. 15, N 5. – P. 517–521.
 46. *Overstreet D.H., Djuric V.* A genetic rat model of cholinergic hypersensitivity: implications for chemical intolerance, chronic fatigue, and asthma // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 92–102.
 47. *Pohland R., Tiemann U.* Forskolin-induced cyclic AMP signaling in single adherent bovine oviductal cells: effect of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and tris(4-chlorophenyl)methanol (TCPM) // *Toxicol. in vitro.* – 2003. – Vol. 17, N 3. – P. 375–383.
 48. *Porter W. P., Jaeger J.W., Carlson I.H.* Endocrine, immune and behavioral effects of aldicarb (carbamate), atrazine (triazine) and nitrate (fertilizer) mixtures at groundwater concentrations // *Toxicol. Industr. Health.* – 1999. – Vol. 15, N 1–2. – P. 133–150.
 49. *Royce S., Wald P., Sheppard D.* et al. Occupational asthma in a pesticides manufacturing worker // *Chest.* – 1993. – Vol. 103. – P. 295–296.
 50. *Salam M.T., Li Y.F., Langholz B.* et al. Children's Health Study. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study // *Environ. Health. Perspect.* – 2004. – Vol. 112, N 6. – P. 760–765.
 51. *Salameh P.R., Baldi I., Brochard P.* et al. Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides // *Europ. Resp. J.* – 2003. – Vol. 22, N 3. – P. 507–512.
 52. *Salome C.M., Marks G.B., Savides P.* et al. The effect of insecticide aerosols on lung function, airway responsiveness and symptoms in asthmatic subjects // *Europ. Resp. J.* – 2000. – Vol. 16, N 1. – P. 38–43.
 53. *Segura P., Chavez J., Montano L.M.* et al. Identification of mechanisms involved in the acute airway toxicity induced by parathion // *Naun. Schmied. Arch. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 360, N 6. – P. 699–710.
 54. *Senthilselvan A., McDuffie H.H., Dosman J.A.* Association of Asthma with Pesticides Use: Results of a Cross-sectional Survey of Farmers // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1992. – Vol. 146. – P. 884–887.
 55. *Senthilselvan A., Dosman J. A., Chen Y.* Relationship between Pulmonary Test Variables and Asthma and Wheezing: A Validation of Self-Report Asthma // *J. Asthma.* – 1993. – Vol. 30, N 3. – P. 185–193.
 56. *Shaw G.M., Wasserman C.R., O'Malley C.D.* et al. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies // *Epidemiology.* – 1999. – Vol. 10, N 1. – P. 60–66.
 57. *Sprince N.L., Lewis M.Q., Whitten P.S.* et al., Respiratory symptoms in the Iowa Family Health and Hazard Survey: Associations with pesticide exposure // *Amer. J. Epidem.* – 1998. – Vol. 147. – P. S23.
 58. *Voccia I., Blakley B., Brousseau P.* et al. Immunotoxicity of pesticides: a review // *Toxicol. Ind. Health.* – 1999. – Vol. 15. – P. 119–132.
 59. *Vohr H.W., Ruhl-Fehlert C.* Industry experience in the identification of the immunotoxic potential of agrochemicals // *Sci. Total. Environ.* – 2001. – Vol. 270, N 1–3. – P. 123–133.
 60. *Zhang L.X., Enarson D.A., He G.X.* et al. Occupational and environmental risk factors for respiratory symptoms in rural Beijing, China // *Occup. Environ. Med.* – 2003. – Vol. 60, N 1. – P. 76–77.

Современные методы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений

А.В. Варданян*, Р.Б. Мумладзе*, В.Ф. Зубрицкий**, А.Л. Щелоков**,
К.Н. Николаев**, Е.В. Ройтман***, Н.А. Зорина*

* Кафедра общей, лазерной и эндоскопической хирургии РМАПО, ГКБ им. С.П. Боткина;

** Кафедра военно-полевой (военно-морской) хирургии ГИУВ МО РФ; ГКБ № 29;

*** Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского

РЕЗЮМЕ

В статье представлен анализ результатов применения современных методов профилактики венозных тромбоэмболических осложнений и контроля за их проведением на различных этапах хирургического лечения 190 больных. В исследовании применяли ультразвуковое ангиосканирование, перфузионное сканирование легких, рентгеноконтрастную флебографию (ретроградная илиокавография), гемостазиологическое исследование. Комплекс профилактических мероприятий включал использование механических методов, фармакологическую профилактику с помощью гепаринов различной молекулярной массы и эндоваскулярные вмешательства с установкой кава-фильтра. Проведенный анализ показал эффективность своевременной фармакопрофилактики тромбоэмболических осложнений, позволяющей снизить частоту их развития.

Ключевые слова: тромбоз, эмболия, профилактика, ультразвуковое ангиосканирование, скintiграфия легких, ретроградная илиокавография, система гемостаза.

Частота развития послеоперационных тромбозов, по данным разных авторов, составляет 20–59% [6, 10, 11]. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является причиной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) более чем в 90% случаев [5].

ТГВ нижних конечностей в 80% случаев протекает бессимптомно, иногда первым и единственным его проявлением становится массивная ТЭЛА [6]. Одна из причин возникновения ТГВ – операция [1, 15, 17]. После различных общехирургических оперативных вмешательств ТГВ нижних конечностей развивается в среднем у 29% больных: после гинекологических операций у 19%, после чреспузырных аденомэктомий у 38%, после протезирования тазобедренного сустава у 59% [2, 7, 9, 12].

Тромбоэмболия легочной артерии – тяжелое осложнение ТГВ нижних конечностей и одна из наиболее частых причин смерти оперированных больных [1]. ТЭЛА прочно удерживает второе–третье место в структуре причин смерти больных в стационарах хи-

рургического профиля [14]. У больных, перенесших это осложнение, в течение 3 мес формируется стойкая легочная гипертензия с прогрессирующим нарушением функции правых отделов сердца [6, 10, 16]. Немаловажен и тот факт, что после первого эпизода эмболии рецидив ТЭЛА возникает у 14% больных [8, 13]. Для решения данной проблемы, особенно ранней диагностики венозных тромбозов, требуются объединенные усилия врачей всех специальностей. Один из эффективных методов диагностики – ультразвуковое ангиосканирование, которое благодаря своей доступности и высокой разрешающей способности является методом выбора [19]. Не менее важны диагностика претромботических состояний системы гемостаза, контроль за проведением антикоагулянтной терапии, оценка ее эффективности и достаточности, а также риска возникновения побочных явлений [3, 4].

Цель работы – анализ современных методов профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

Таблица 1

Характеристика больных по профилю и степени риска развития венозных тромбоэмболических осложнений

Профиль больных	Степень риска			
	умеренная		высокая	
	абс. число	%	абс. число	%
Хирургический	54	28,4	40	21,1
Гинекологический	24	12,6	32	16,8
Травматологический	7	3,7	33	17,4
Всего...	85	44,7	105	55,3

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен анализ результатов профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и эффективности методов обследования 190 пациентов за период с 2003 по 2005 г. Мужчин было 84 (42%), женщин – 106 (58%), возраст пациентов 25–82 года. У больных установлена умеренная и высокая степень риска развития ВТЭО по С. Samata и М. Samata [18] (табл. 1).

Хирургических больных было 94 (49,5%), гинекологических – 56 (29,5%), травматологических – 40 (21%). Пациенты разделены на группы: основную (140) и контрольную (50). Данные о частоте возникновения тромбоэмболических осложнений в зависимости от проводимой профилактики представлены в табл. 2.

В основной группе были выделены две подгруппы:

- в 1-ю подгруппу включены 67 (35,3%) пациентов, у которых комплекс мер профилактики ВТЭО наряду с механическими методами (применение эластичных бинтов, пневмокомпрессия) включал фармакопрофилактику гепаринами различной молекулярной массы: при средней степени риска – нефракционированный гепарин (НФГ) по 5000 ЕД подкожно 3 раза в сутки, низкомолекулярные гепарины (фраксипарин) 0,3 мл подкожно 1 раз в сутки за 2–12 ч до операции, при высокой степени риска – НФГ по 5000 ЕД подкожно 4 раза в сутки, фраксипарин 0,3 мл за 2–12 ч до операции и в последующем

0,6 мл 1 раз в сутки в течение 8–10 дней после операции;

- во 2-ю подгруппу вошли 73 (38,4%) пациента, которым антикоагулянтную профилактику ВТЭО гепаринами различной молекулярной массы проводили в отсроченном режиме – через 4–6 ч после операции в связи с угрозой возникновения сильного интраоперационного кровотечения.

Контрольную группу составили 50 (26,3%) пациентов, которым антикоагулянтную профилактику в послеоперационном периоде не проводили.

В основной и контрольной группах осуществлен анализ возможных причин развития ТГВ и ВТЭО. Для оценки эффективности предпринятых мер профилактики тромботических поражений системы нижней полой вены (НПВ) проведен мониторинг ультразвуковым ангиосканированием (УЗАС).

Первое ангиосканирование выполняли перед операцией, последующие – в послеоперационном периоде (7–8-й день). При выявлении проксимальных тромбозов в системе НПВ мониторинг с изучением границ и подвижности тромботических масс в продольной и поперечной плоскостях в течение 5–7 дней проводили ежедневно с последующим увеличением интервала между исследованиями до 2–3 дней в течение всего срока пребывания больных в стационаре. Это позволило в динамике контролировать границы тромбоза с использованием ультразвуковых аппаратов «Logic-500» («GE», США), «Acuson Aspen» («Acuson & Siemens Company», Германия), «Image Point» («Philips», Германия) с линейными (частота 5–10 МГц) и вагинальными (5–7,5 МГц) датчиками.

Всем пациентам было выполнено триплексное сканирование глубоких, подкожных, перфорантных вен голени и бедра, исследованы также подвздошные вены, вены таза и НПВ. Проведена сравнительная оценка ультразвуковой картины вен нижних конечностей в b-режиме. Проанализированы результаты цветового и энергетического картирования (ЦДК, ЦДКЭ) венозного кровотока и его спектральные характеристики. С целью диагностики возможной ТЭЛА, в том числе ее бессимптомной формы,

Таблица 2

Частота тромботических осложнений в зависимости от проводимой фармакопрофилактики

Тромботические осложнения	Основная группа (n=140)				Контрольная группа (n=50)	
	1-я подгруппа (n=67)		2-я подгруппа (n=73)		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%		
Тромбозы в системе НПВ	–	–	12	16,4	24	48
ТЭЛА	–	–	–	–	3	6

у 20 (10,5%) пациентов с проксимальным уровнем тромботического поражения системы НПВ выполнено перфузионное сканирование (сцинтиграфия) легких. Исследование проводили с использованием радиофармацевтического препарата диагностического назначения, который представляет собой макроагрегаты альбумина человеческой сыворотки, меченные ^{99}Tc , «МАКРОТЕХ» фирмы «Диамед», в различных проекциях на гамма-камере ГКА-401 («Toshiba», Япония).

Гемостазиологическое исследование выполняли с целью прогнозирования претромботического состояния системы гемостаза, контроля эффективности проводимой антитромботической профилактики на разных этапах хирургического лечения с исследованием тромбоцитарного звена и коагуляционной активности: первый этап – до операции, второй – на 7–14-й день послеоперационного периода, третий – перед выпиской из стационара. Протокол гемостазиологического исследования включал ряд показателей: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время в виде международного нормализованного отношения, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, содержание растворимых комплексов фибриномономеров, уровень антитромбина III (АТ III), протеина С, исследование XIIIa-зависимого фибринолиза, концентрацию Д-димеров, активность плазминогена, общую фибринолитическую активность, содержание С-реактивного белка, вязкость крови и плазмы. Состав исследуемых гемостазиологических тестов определяли в зависимости от категории риска больных и показаний.

Рентгеноконтрастная флебография в виде ретроградной илиокавографии (РИКГ) проведена 22 (11,6%) пациентам, у которых при УЗАС выявлен эмболоопасный тромбоз проксимальных отделов системы НПВ. Исследование выполняли через правую внутреннюю яремную вену. После пункции ее иглой Сельдингера под углом 45° к коже через просвет иглы под телевизионным контролем проводили ангиографический проводник, по которому с помощью специальной системы (интродюсер) проводили ангиокатетер через правое предсердие в устье нижней полой вены и низводили до подвздошных вен, по возможности в дистальный отдел общей подвздошной вены на стороне поражения. По ходу исследования выполняли поэтапное контрастирование, которое позволяло выявить проксимальную границу тромба. Катетер устанавливали над верхушкой тромба, вводили контрастное вещество и выполняли серию снимков. Кавография позволила определить уровень тромботического процесса и выбрать лечебную тактику.

Переход диагностической РИКГ в лечебную с имплантацией интравенозного фильтра был обусловлен наличием эмболоопасных тромбовзоров илиока-

вального, подвздошно-бедренного, подколенно-бедренного и сафено-бедренного сегментов и необходимостью профилактики ТЭЛА. Используемый нами кава-фильтр «Корона» производства ООО «Минимально инвазивные технологии» (Россия) представлен на рис. 1.

Профилактика тромбоэмболических осложнений включала раннюю активизацию больных, применение механических, фармакологических и хирургических методов у пациентов с эмболоопасными тромботическими поражениями.

У всех больных использовали медицинские эластичные компрессионные изделия: бинты либо противоэмболический (госпитальный) трикотаж для градуированной компрессии (чулки, гольфы) «Sigvaris» производства фирмы «Ganzoni CIE & AG» (Швейцария), воздействие которого обеспечивает ускорение венозного кровотока и тем самым повышает эффективность антикоагулянтной терапии.

Механическая профилактика, эффективная при средней степени риска, включала перемежающуюся градуированную компрессию, которую осуществляли в течение всего компрессионного цикла с помощью системы «SCD response» фирмы «TYCO Healthcare Group AG». Клинически проверенные параметры градуированного уровня давления составили 40–60 мм рт. ст. с последовательным воздействием на ногу по всей длине: сначала на лодыжку, затем на голень и бедро. Перемежающаяся пневмокомпрессия выполнена 28 (14,7%) больным с умеренным риском развития тромбоэмболических осложнений и 41 (21,6%) с высоким риском. Антитромботическую антикоагулянтную профилактику проводили нефракционированным гепарином и низкомолекулярными гепаринами. Непрямые антикоагулян-

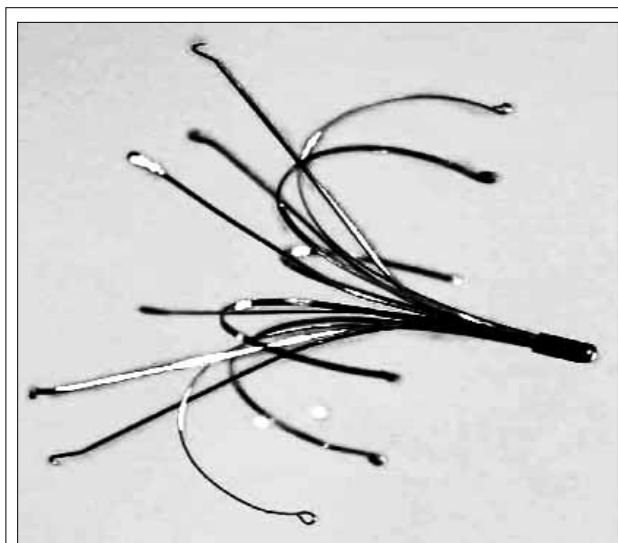


Рис. 1. Кава-фильтр «Корона»

Таблица 3

Уровень и частота тромботического поражения в основной и контрольной группах по данным УЗАС

Уровень тромбоза	Основная группа (n=140)				Контрольная группа (n=50)	
	1-я подгруппа (n=67)		2-я подгруппа (n=73)		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%		
Вены голени	–	–	4	2,9	8	16
Проксимальные вены	–	–	8	5,7	14	28
Поверхностные вены	–	–	–	–	2	4
Всего...	–	–	12	8,6	24	48

ты для профилактики ТГВ не применяли в связи с высоким риском развития геморрагических осложнений и сложностью адекватного мониторинга гемостаза. Показанием к применению этих препаратов являлось наличие ТГВ и ТЭЛА.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

УЗАС, проведенное на различных этапах хирургического лечения, позволило установить частоту и уровень тромботического поражения в системе НПВ (рис. 2, 3, табл. 3).

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют об отсутствии тромботического поражения в системе НПВ у больных из 1-й подгруппы основной группы, которым за 2–12 ч до операции начинали проводить профилактику ВТЭО гепаринами различной молекулярной массы. Во 2-й подгруппе основной группы тромбоз вен голени был диагностирован у 4 (2,9%) па-

циентов, проксимальный тромбоз – у 8 (5,7%). В контрольной группе, в которой фармакопрофилактику не проводили, у 16% больных выявлен тромбоз вен голени, у 28% – тромбоз проксимальных вен, у 4% – тромбоз поверхностных вен нижних конечностей.

Перфузионное сканирование легких проведено 20 (10,5%) больным с тромбозом в системе НПВ проксимальной локализации: у 6 (3,1%) пациентов основной группы (2-я подгруппа) и у 14 (7,4%) – контрольной. Оно позволило выявить нарушение перфузии над всей поверхностью левого легкого (признак массивной ТЭЛА; рис. 4) у 1 больного и диффузное уменьшение зон накопления радиофармпрепарата с деформацией легочного контура (признак тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии) у 2 больных.

На основании данных, полученных в исследовании в виде динамического контроля на различных этапах лечения, можно было судить о его результатах. При сопоставлении результатов сканирования и

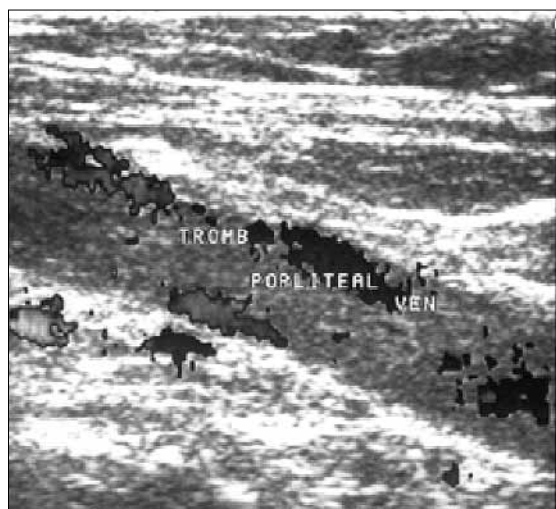


Рис. 2. Ультразвуковая ангиосканограмма, продольное сканирование. Оклюзивный тромбоз подколенной вены

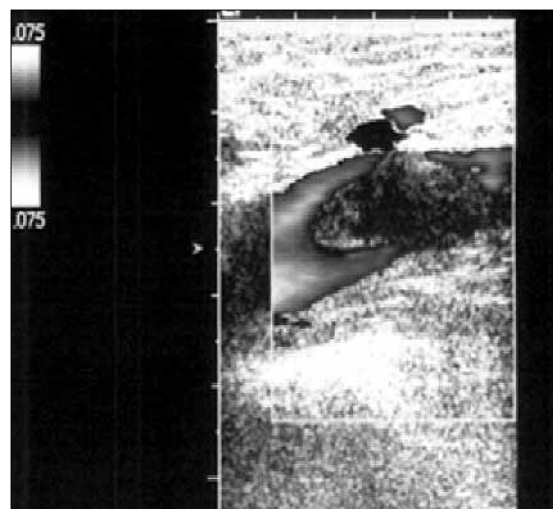


Рис. 3. Ультразвуковая ангиосканограмма, продольное сканирование. Флотирующий тромб в подколенной вене

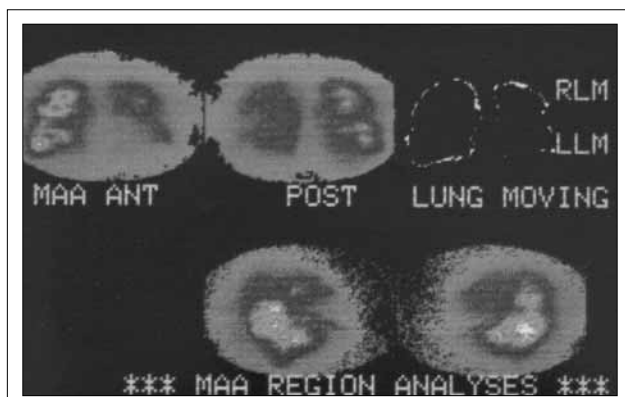


Рис. 4. Перфузионная сканограмма легких. Нарушение перфузии с преимущественным поражением левого легкого (признак ТЭЛА)

рентгенологического исследования легких установлено, что нарушения перфузии, выявленные на скинтиграмме, не проявлялись изменениями на рентгенограмме.

В 1-й подгруппе основной группы из-за отсутствия показаний РИКГ не проводили. Во 2-й подгруппе она выполнена 2 (1,1%) пациентам в связи с наличием эмболоопасного илиофemorального тромбоза согласно данным, полученным при УЗАС. Этим больным был имплантирован кава-фильтр «Корона» в инфраренальный отдел НПВ.

В контрольной группе тромботическое поражение в системе НПВ выявлено при УЗАС у 24 пациентов, из них 5 (2,6%) больным с флотирующим тромбом выполнена РИКГ с имплантацией кава-фильтра «Корона».

При РИКГ тромбоз инфраренального сегмента НПВ диагностирован у 1 (0,5%) больного, тромбоз подвздошно-бедренной локализации с переходом на НПВ – у 4 (2,1%), тромбоз подколенно-бедренного сегмента – у 1 (0,5%). За время пребывания этих больных в хирургическом стационаре случаев развития ТЭЛА у них не наблюдалось. Приводим клинический пример.

Больной Т. 80 лет в экстренном порядке выполнены холецистэктомия, дренирование и тампонирование подпеченочного пространства по поводу острого гангренозного холецистита. Тампон и дренаж удалены соответственно на 7-й и 8-й день после операции. На 14-й день больная стала отмечать боли в области верхней трети бедра и пахового треугольника справа. При УЗАС выявлен неокклюзивный тромбоз подвздошно-бедренной локализации справа с расположением флотирующей головки тромба на 1 см выше паховой (пупартовой) связки. Выявленная при РИКГ флебографическая картина соответствовала правостороннему илиофemorальному неокклюзивному тромбозу с флотацией головки тромба до 1 см



Рис. 5. Нижняя кавограмма. Флотирующий тромб (стрелка) в наружной подвздошной вене, исходящий из общей бедренной вены



Рис. 6. Имплантированный кава-фильтр «Корона» (стрелка) в инфраренальном отделе нижней полой вены

(рис. 5). Исследование завершилось имплантацией кава-фильтра «Корона» в инфраренальный отдел НПВ (рис. 6).

При гемостазиологическом исследовании, проведенном до операции, нарушение тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза установлено у 34 (40%) больных с умеренной степенью риска развития ВТЭО: у 14 (10%) пациентов основной группы и 20 (40%) – контрольной. Из 69 (36,3%) больных с высокой степенью риска развития ВТЭО нарушения тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза диагностированы у 39 (27,9%) больных основной группы и 30 (60%) – контрольной.

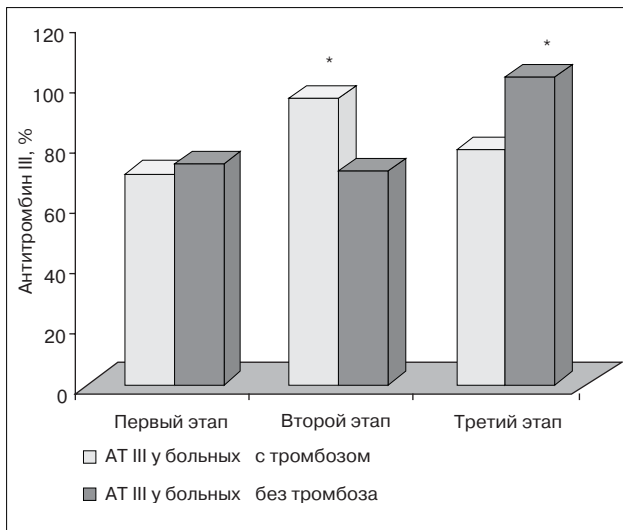


Рис. 7. Сравнительная оценка уровня АТ III на этапах наблюдения.

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

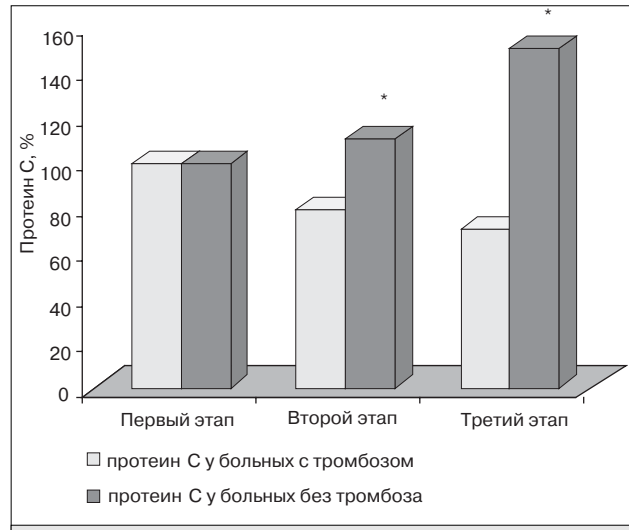


Рис. 8. Сравнительная оценка уровня протеина С на этапах наблюдения.

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

Увеличение агрегационной активности тромбоцитов с наличием гиперагрегации выявлено у 111 (79,2%) пациентов основной группы и 47 (94%) – контрольной.

При изучении коагуляционного гемостаза установлено, что активация свертывания крови происходит вследствие усиления тромбинемии на фоне снижения уровня АТ III, протеина С. В основной группе снижение уровня АТ III отмечено у 14,2% больных, протеина С – у 7,5%, в контрольной группе – у 42,6 и 14,6% пациентов соответственно. Результаты гемостазиологического исследования свидетельствуют, что развитие тромботических осложнений происходит на фоне дискоординации в системе естественных антикоагулянтов – АТ III и протеина С (рис. 7, 8).

Из 22 пациентов с тромбозом магистральных вен нижних конечностей, которым было проведено исследование Д-димера крови, у 21 (95%) его количество составило в среднем $2,1 \pm 0,6$ мкг/мл.

При анализе возможных причин возникновения тромбоза в системе НПВ у 12 (8,6%) больных основной группы (2-я подгруппа) и 24 (48%) – контрольной установлено, что фармакопрофилактика низкомолекулярным гепарином проведена этим больным в отсроченном режиме либо не была выполнена в связи с угрозой возникновения значительного интраоперационного кровотечения.

Проведение УЗАС на разных этапах хирургичес-

кого лечения позволило выявить тромбоз в системе НПВ на ранних сроках и пересмотреть лечебную тактику у 12 (8,6%) больных основной группы (2-я подгруппа) и 24 (48%) – контрольной.

ВЫВОДЫ

1. Антикоагулянтная профилактика, проводимая больным со средней и высокой степенью риска развития венозных тромбоэмболических осложнений на всех этапах хирургического лечения, позволяет избежать тромботических осложнений в послеоперационном периоде.

2. Возможности ультразвукового ангиосканирования дают возможность осуществить раннюю диагностику и многократный динамический контроль за течением тромботического процесса.

3. Перфузионное сканирование легких является ценным методом диагностики тромбоэмболии легочной артерии, в том числе ее бессимптомных форм.

4. Гемостазиологическое исследование позволяет установить выраженность тромбинемии и проводить соответствующий контроль за антикоагулянтной терапией.

5. Имплантация кава-фильтра в инфраренальный отдел нижней полой вены с предварительным выполнением ретроградной илиокавографии больным с эмболоопасным тромбозом является надежным методом профилактики тромбоэмболии легочной артерии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Баешко А.А., Шорохов Г.П., Молочко М.Я.* Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: эпидемиология и профилактика // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 105–120.
2. *Баешко А.А., Шорох Г.П., Молочко М.Я.* Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и эмболия легочной артерии // *Хирургия.* – 1999. – № 3. – С. 52–58.
3. *Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П.* и др. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. – М.: Зеркало-М, 1999. – 297 с.
4. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 286 с.
5. *Бокарев И.Н.* Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения: Материалы V Всерос. конф. – М., 2000. – С. 39–43.
6. *Савельев В.С.* Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // *Хирургия.* – 1999. – № 6. – С. 60–63.
7. *Савельев В.С.* 50 лекций по хирургии. – М., 2003. – С. 92–99.
8. *Стойко Ю.М., Лядов К.В., Замятин М.Н.* и др. Профилактика тромбоэмболических осложнений у хирургических больных в многопрофильном стационаре: Метод. рекомендации. – М., 2004. – 26 с.
9. *Bergquist D.* et al. Prevention of venous thromboembolism. – London: Med-Orion, 1994. – 462 p.
10. *Colditz G.A., Tuden R.L., Oster G.* Rates of venous thrombosis after general surgery: combined result of randomised clinical trials // *Lancet.* – 1986. – Vol. 2, N 8499. – P. 143–146.
11. *Eklöf B.* et al. Surgery of the Veins. Grune and strattion. – Orlando (Florida), 1985. – P. 131–145.
12. European Consensus Statement. Prevention of venous thromboembolism. – Nicosia: Med-Orion, 1991. – 20 p.
13. *Jamieson S.W.* Pulmonary thromboendarterectomy // *Heart.* – 1998. – Vol. 79. – P. 118–120.
14. *Kelley M.A., Abbuhl S.* Massive pulmonary embolism // *Clin. Chest Med.* – 1994. – Vol. 15, N 3. – P. 547–560.
15. *Lord R.V.* et al. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy // *Med. J. Aust.* – 1996. – Vol. 164. – P. 402–405.
16. *Moser K.M.* Venous thromboembolism // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1990. – Vol. 141. – P. 235–249.
17. *Olin J.W.* et al. // *Vasc. Surg.* – 1993. – Vol. 18. – P. 1037–1041.
18. *Samama Ch.M., Samama M.M.* Prevention of venous thromboembolism // *Congress of European Society of Anaesthesiology.* – Amsterdam, 1999. – P. 39–43.
19. *Wester J.P., Holtkamp M., Linnebank E.R.* et al. Noninvasive detection of deep venous thrombosis; ultrasonography versus duplex scanning // *Europ. J. Vasc. Surg.* – 1994. – P. 357.

УДК [616.233+616.24]-036.27

Структурный анализ диагностической эффективности показателей легочной вентиляции начальных нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой

С.С. Ярцев

Медицинский центр Банка России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель настоящей работы – структурный анализ диагностической эффективности показателей легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой с начальными нарушениями вентиляционной функции легких, для проведения которого использованы вероятностные методы оценки анализируемых величин.

Обследованы 209 больных бронхиальной астмой с нормальными значениями ОФВ₁, (80–138 % к должному) с интермиттирующим или легким персистирующим течением заболевания и 216 пациентов группы сравнения (контрольная группа).

Показана реальная диагностическая возможность вентиляционных показателей по разграничению здоровых лиц и больных бронхиальной астмой с начальными нарушениями вентиляционной функции легких. Все показатели ранжированы в порядке снижения информативности.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, вентиляционные показатели, информативность.

Диагностика начальных нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой (БА) с интермиттирующим или легким персистирующим течением в практической работе врача-пульмонолога и врача-специалиста по функциональной диагностике сопряжена с определенными трудностями. Это обусловлено тем, что у таких больных вентиляционные показатели (в том числе ОФВ₁) могут длительное время оставаться в нормальных или субнормальных пределах [1], а выявляемые незначительные изменения обычно имеют селективный характер, т.е. касаются 2–3 потоковых показателей ФЖЕЛ, и нередко воспринимаются как вариант нормы или результат нечеткого выполнения дыхательной пробы. Признание самого факта альтернативной возможности сохранения или возникновения начальных нарушений вентиляционной функции легких при легком течении БА делает некорректным использование традиционной оценки средних ($M \pm m$) при анализе диагностической эффективнос-

ти вентиляционных показателей, поскольку она не способна ответить на вопрос «как часто?», а дает лишь общее представление о том, «на сколько?» в среднем в группе больных изменены те или иные вентиляционные показатели по сравнению с таковыми в контрольной группе. Таким образом, очевидно, что структурный анализ диагностической эффективности показателей легочной вентиляции (ПЛВ) с использованием вероятностных характеристик способен адекватно решить эту задачу [2, 3, 11].

Цель настоящей работы – структурный вероятностный анализ диагностической эффективности показателей легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой с начальными нарушениями вентиляционной функции легких.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованные пациенты на основе результатов референтного анализа разделены на 2 группы: боль-

Таблица 1

Характеристика группы сравнения и группы больных бронхиальной астмой с начальными нарушениями вентиляционной функции легких

Группа	Диапазон значений ОФВ ₁ , % к должному	Количество обследованных			Средний возраст, годы
		всего	жен.	муж.	
Группа сравнения	87–140	216	142	74	43,8±0,8
Больные БА	80–138	209	170	39	47,4±0,9

ные БА и здоровые (группа сравнения). Диагноз БА устанавливали в соответствии с международными стандартами диагностики БА [1, 6, 10, 12]. Общая характеристика, средние значения анализируемых показателей по группам представлены далее в тексте и в табл. 1, 2.

Группа сравнения состояла из 216 человек: 142 женщин и 74 мужчин (средний возраст 43,8±0,8 года). В нее были включены лица, не имеющие острых и хронических заболеваний органов дыхания (результаты профосмотра или обследования перед плановыми хирургическими операциями, наличие поллиноза), без клинических и функциональных признаков обструкции дыхательных путей, с диапазоном значений ОФВ₁ от 87 до 140% к должному. Все вентиляционные показатели в этой группе соответствовали общепринятым нормам.

Группа больных БА с нормальными значениями ОФВ₁ – от 80 до 138% к должному, включала 209 человек с интермиттирующим или легким персистирующим течением заболевания: 170 женщин, 39 мужчин (средний возраст 47,4±0,9 года). Средние значения ОФВ₁/ЖЕЛ (индекс Тиффно), ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Генслара), ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ПОС, МОС₂₅ у больных данной группы оставались в пределах нормы, но были достоверно ниже аналогичных показателей больных ГС. Отмечено более значительное и достоверное снижение средних значений МОС₅₀, МОС₇₅, СОС_{25–75}.

Исследование функции внешнего дыхания у обследованных проводили на спирометре «Master

Screen Pneumo» фирмы «Jaeger» (Германия) и кардиопульмональном комплексе «MedGraphics» фирмы «Med Graphics» (США) в соответствии с международными стандартами [9].

Все вентиляционные показатели в работе представлены в процентах к должному. Использована система должных величин Европейского сообщества стали и угля (ЕССУ). Статистическая обработка проведена с помощью программы «MS Excel'97».

Для оценки показателей использованы критерии:

1. *Средние значения* – в % к должному, ошибка средней ($M \pm m$).
2. *Чувствительность (sensitivity, Se)* – вероятность положительного результата теста в популяции больных БА (частота истинно положительного теста, %).
3. *Специфичность (specificity, Sp)* – вероятность отрицательного результата теста в ГС (частота истинно отрицательного теста, %).
4. *Прогностическая ценность положительного результата теста (predictive value, PV+, %)* – вероятность наличия БА при положительном результате теста.
5. *Прогностическая ценность отрицательного результата теста (predictive value, PV-, %)* – вероятность отсутствия БА при отрицательном результате теста.
6. *Индекс соответствия (ИС)* – соотношение чувствительность/специфичность ($Se, \% / Sp, \%$) – предложен нами.
7. *Индекс обнаруживаемости (ИО)* – способ математического описания характеристической кривой.

Таблица 2

Средние значения показателей легочной вентиляции в группе сравнения и у больных бронхиальной астмой с начальными нарушениями вентиляционной функции легких ($X \pm m$)

Показатель, % к должному	Группа сравнения	Больные БА	Показатель, % к должному	Группа сравнения	Больные БА
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	84,7±0,84	76,1±0,73***	ПОС	106,3±1,26	101,0±1,35**
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	85,7±0,67	79,0±0,66***	МОС ₂₅	113,0±1,17	91,9±1,65***
ОФВ ₁	115,0±0,80	101,0±0,90***	МОС ₅₀	108,8±1,43	73,2±1,68***
ФЖЕЛ	113,6±0,90	108,7±0,96***	МОС ₇₅	94,3±1,94	64,1±1,67***
ЖЕЛ	110,4±1,03	107,6±0,89*	СОС _{25–75}	102,6±1,40	70,6±1,55***

Примечание. Достоверность различий показателей больных БА и лиц из группы сравнения: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

8. *Индекс диагностической эффективности (ИДЭ, %)* – позволяет определить долю истинных результатов исследований у больных БА и в ГС путем их суммирования и деления на общее количество исследований.

9. *Оптимальная точка разделения (ОТР)* – уровень, оптимально отделяющий нормальные значения показателей от их патологических значений.

При оценке ИДЭ и ИС учитывали, что оптимальное значение ИДЭ равно 100%. ИДЭ меньше 100% указывал на снижение диагностической эффективности показателя [2]. Нормальным значением ИС считали 1,0. Отклонение ИС от 1,0 в сторону уменьшения или увеличения свидетельствовало о диспропорции в паре «чувствительность – специфичность», снижении диагностических свойств показателя.

Использованы четырехпольная таблица, показатели и формулы, приведенные в специальных руководствах [2, 3, 5, 7, 8, 11, 13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как отмечалось ранее, все ПЛВ у больных БА с точки зрения средних значений (см. табл. 2) оказались ниже аналогичных показателей в ГС и соответствовали картине начальных нарушений вентиляционной функции легких, однако выявленные изменения не позволили детально оценить диагностическую эффективность этих показателей, в связи с чем потребовалось провести дополнительный структурный ана-

лиз информативности указанных величин, результаты которого представлены в табл. 3, на рис. 1 и 2.

Из приведенных данных следует, что оценку диагностической эффективности анализируемых величин у больных БА проводили с учетом предварительно установленных оптимальных точек разделения (ОТР, %), которым соответствовали наибольшие диагностические возможности каждого показателя. Как видно из табл. 3, величина ОТР у разных ПЛВ была различной и варьировала от 80 до 120%. Все показатели легочной вентиляции в табл. 3 представлены в порядке убывания диагностической эффективности, близкие по информативности показатели условно объединены в 4 блока.

Наиболее информативными в диагностическом отношении, позволившими более четко разделить больных БА с начальными нарушениями респираторной функции легких и лиц из ГС, были показатели, включенные в первый блок: $МОС_{50}$, $СОС_{25-75}$. Как видно из таблицы, чувствительность ($Se, \%$) $МОС_{50}$ и $СОС_{25-75}$, т.е. снижение показателей ниже уровня ОТР, у больных БА составила соответственно 74 и 66%, а нормальные значения этих показателей в ГС (выше уровня ОТР), т.е. специфичность ($Sp, \%$), оказались соответственно 80 и 91%. Высокая диагностическая эффективность $МОС_{50}$ и $СОС_{25-75}$ у больных БА с начальными нарушениями вентиляционной функции легких подтверждалась также их высокой прогностичностью ($PV+$, $PV-$), наибольшими ИО и ИДЭ, а $МОС_{50}$ – оптимальным ИС.

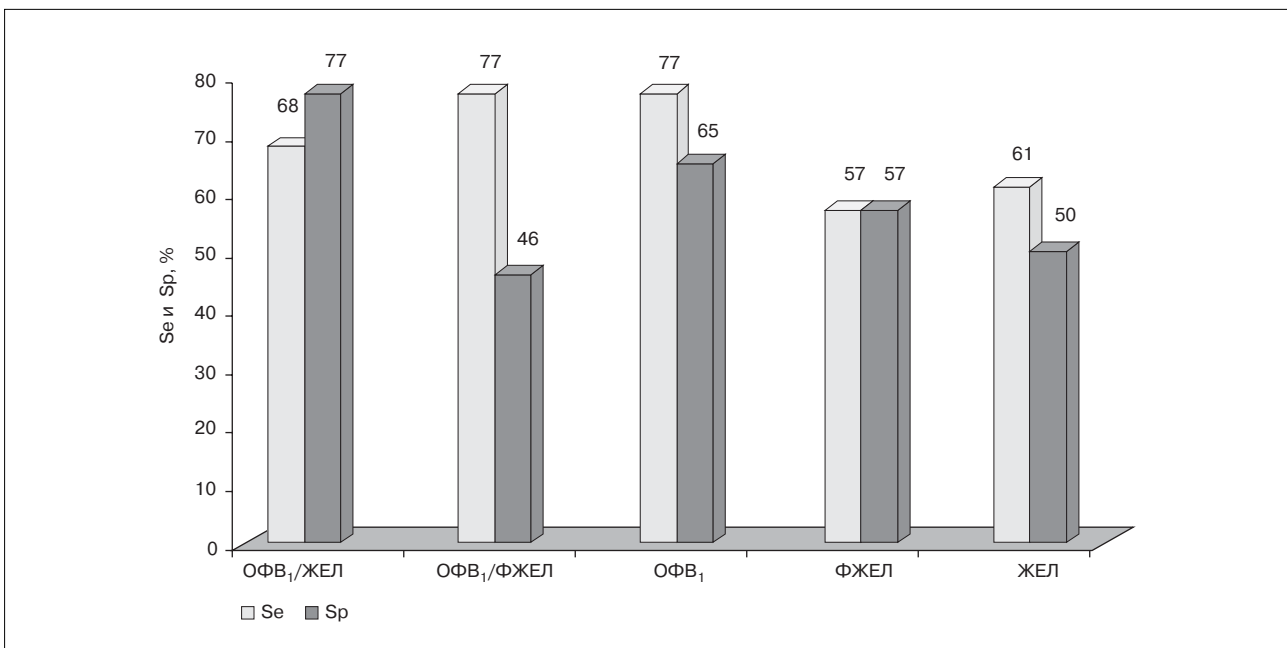


Рис. 1. Соотношение чувствительности и специфичности ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ и ассоциированных с ними показателей у больных БА с начальными вентиляционными нарушениями

Таблица 3

Операционные характеристики показателей легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой с начальными нарушениями вентиляционной функции легких

Показатель, % к должному	ОТР, %	Se, %	Sp, %	PV+, %	PV-, %	ИС	ИО	ИДЭ, %
МОС ₅₀	100	74	80	77	77	0,93	1,69	77
СОС ₂₅₋₇₅	90	66	91	87	75	0,73	1,55	79
ОФВ ₁	120	77	65	67	75	1,18	1,18	71
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	85	68	77	88	49	0,88	1,37	70
МОС ₇₅	80	63	83	78	71	0,76	1,06	74
МОС ₂₅	110	61	78	72	69	0,79	1,23	70
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	90	77	46	78	46	1,66	1,37	68
ФЖЕЛ	120	57	57	55	59	1,00	0,38	57
ЖЕЛ	120	61	50	52	59	1,20	0,19	55
ПОС	120	69	42	52	60	1,65	0,29	55

По всем указанным критериям в диагностическом отношении несколько уступали показатели, объединенные во второй блок: ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ. Так, на фоне достаточно сохранившейся чувствительности этих величин – соответственно 77 и 68% отмечено снижение специфичности показателей – 65 и 77%, значительное уменьшение прогностичности отрицательного результата теста (PV-) – до 49% у ОФВ₁/ЖЕЛ, что в конечном счете привело к определенному снижению диагностической эффективности ОФВ₁ и ОФВ₁/ЖЕЛ в целом.

Аналогичная диспропорция между чувствительностью и специфичностью наблюдалась и у вентиляционных показателей, составивших третий блок: МОС₇₅, МОС₂₅, с той лишь разницей, что при достаточно высокой специфичности – соответственно 83 и 78% отмечено некоторое снижение чувствительности анализируемых величин – 63 и 61% при сохранении прогностичности и диагностической эффективности показателей в целом.

Самыми малоэффективными в диагностическом отношении были показатели, включенные в четвер-

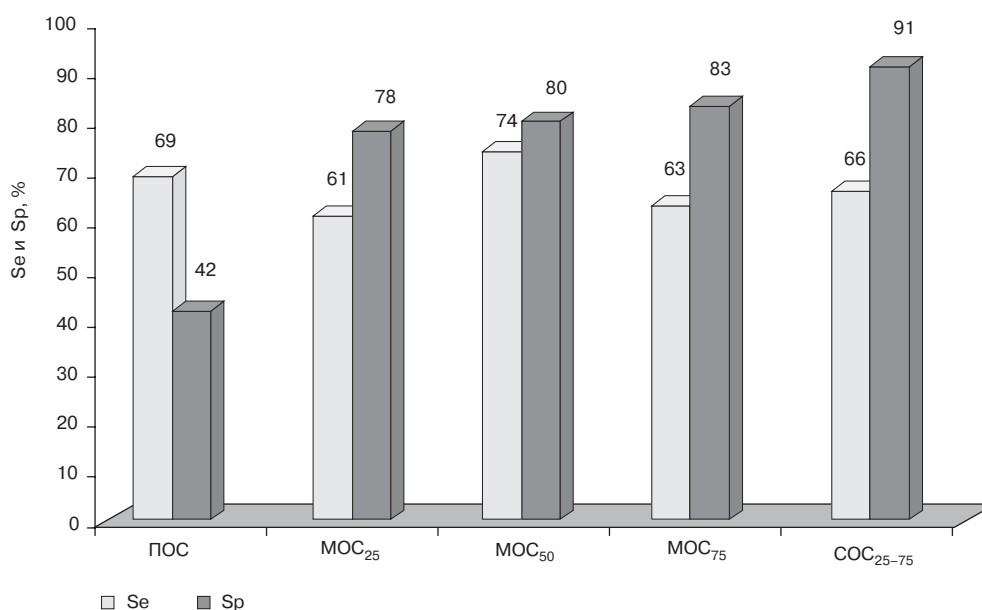


Рис. 2. Соотношение чувствительности и специфичности потоковых показателей ФЖЕЛ у больных БА с начальными вентиляционными нарушениями

тый блок: ОФВ₁/ФЖЕЛ, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ПОС. Все они характеризовались низкой специфичностью, плохой прогностичностью, низкой общей диагностической эффективностью.

Таким образом, структурный анализ диагностической эффективности ПЛВ у больных БА с начальными нарушениями вентиляционной функции легких показал, что вероятность снижения некоторых вентиляционных показателей была достаточно высокой, а сами анализируемые показатели с учетом использованных критериев в порядке убывания информативности распределились следующим образом: МОС₅₀ > СОС₂₅₋₇₅ > ОФВ₁ > ОФВ₁/ЖЕЛ > МОС₇₅ > МОС₂₅. Крайне низкой оказалась диагностическая эффективность ОФВ₁/ФЖЕЛ, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ПОС.

Следовательно, наиболее чувствительными маркерами начальных нарушений вентиляционной функции легких у больных БА следует считать снижение МОС₅₀ и СОС₂₅₋₇₅, несколько уступают им в информативности ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₇₅, МОС₂₅. При сравнительном анализе диагностической эффективности ОФВ₁/ЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ у больных БА с начальными нарушениями вентиляционной функции легких умеренная диагностическая эффективность обнаружена у ОФВ₁/ЖЕЛ, низкая – у ОФВ₁/ФЖЕЛ, что свидетельствовало о большей информативности индекса Тиффно по сравнению с индексом Генслара при обследовании больных этой категории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – 431 с.
2. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
3. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Пер. с англ. / Нац. ин-ты здоровья США, Нац. ин-т сердца, легких и крови; Под ред. А.Г. Чучалина – М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.
5. Гриппи М. Патофизиология легких: Пер. с англ. – М.: БИНОМ, 1997.
6. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 12. – С. 575–579.
7. Комро Д.Г., Форстер Р.Э., Дюбуа А.Б. и др. Легкие: клиническая физиология и функциональная пробы: Пер. с англ. – М.: Медгиз, 1961. – 196 с.

ВЫВОДЫ

1. Структурный анализ диагностической эффективности показателей легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой с начальными нарушениями вентиляционной функции легких позволил установить реальную способность этих показателей к разграничению здоровых лиц и больных бронхиальной астмой, а также сравнить их диагностическую эффективность.

2. Высокоэффективными маркерами начальных вентиляционных нарушений у больных бронхиальной астмой следует считать снижение МОС₅₀ и СОС₂₅₋₇₅.

3. Информативность ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₇₅, МОС₂₅ при оценке начальных вентиляционных расстройств у больных бронхиальной астмой уступает информативности МОС₅₀ и СОС₂₅₋₇₅.

4. Диагностическая эффективность ОФВ₁/ФЖЕЛ, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ПОС при начальных вентиляционных нарушениях у больных бронхиальной астмой была низкой.

5. При сравнительном анализе диагностической эффективности ОФВ₁/ЖЕЛ (индекс Тиффно) и ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Генслара) у больных бронхиальной астмой с начальными нарушениями вентиляционной функции легких установлена умеренная диагностическая эффективность ОФВ₁/ЖЕЛ и низкая – ОФВ₁/ФЖЕЛ, что необходимо учитывать при оценке результатов обследования этих больных.

8. Навратил М., Кадлец К., Даум С. Патофизиология дыхания: Пер. с чешск. – М.: Медицина, 1966. – 372 с.
9. Стандартизация легочных функциональных тестов / Европейское сообщество стали и угля. Люксембург, 1993 // Пульмонология. – 1993. – Прил. 92.
10. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Грантъ, 1999. – 40 с.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998.
12. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. – М.: Рус. врач, 2001. – 143 с.
13. Lung function tests: Physiological principles and clinical applications / Eds. J.M.B. Hughes, N.B. Pride. – London: Saunders, 1999. – 314 p.
14. A practical approach to pulmonary medicine / Eds. R.H. Goldstein et al. – New York: Lippincott-Raven, 1997. – 605 p.

Современные взгляды на патогенез «кифосколиотического сердца»

Р.В. Еналдиева¹, А.Г. Автандилов¹, С.Т. Ветрилэ², А.А. Кулешов²

Российская медицинская академия последиplomного образования¹, ГУН ЦИТО им. Н.Н. Приорова², Москва

РЕЗЮМЕ

Цель проведенного исследования – комплексная оценка нарушений кардиогемодинамики у больных с грудным сколиозом и выявление наиболее значимых признаков формирования «кифосколиотического сердца».

Обследованы 126 неоперированных подростков с диспластическим грудным сколиозом и 76 оперированных больных, из них 37 в динамике – до и после операции. Доплерэхокардиографическое исследование сердца выполняли по стандартной методике. Изучали систолическую и диастолическую функции правых и левых отделов сердца до и после хирургической коррекции позвоночника. У обследованных выявлены морфофункциональные нарушения сердечной деятельности в виде гипертрофии и дилатации правого желудочка, нарушения систолической и диастолической функций обоих желудочков при тяжелом течении сколиотической болезни. В первые годы после операции отмечены тенденция к снижению степени гипертрофии и дилатации правого желудочка, увеличению ударного объема и сердечного выброса, а также улучшение фазовой структуры диастолического наполнения желудочков, однако не выявлено ожидавшегося полноценного восстановления нарушенных параметров после хирургической коррекции позвоночника и грудной клетки. В отдаленном периоде (через 10 лет и более после операции) произошел регресс достигнутых позитивных изменений морфофункционального состояния сердца.

При тяжелой степени грудного сколиоза развивается систолическая и диастолическая дисфункция миокарда правого и левого желудочков, т.е. в самом раннем возрасте формируется «кифосколиотическое сердце». Исправление формы грудной клетки после операции не смогло предупредить прогрессирование морфофункциональных нарушений сердечной деятельности, что свидетельствует против ведущей роли механического влияния деформированной грудной клетки на деятельность сердца. По-видимому, формирование «кифосколиотического сердца» в большей степени связано с нарушением метаболизма соединительной ткани, т.е. соединительно-тканной дисплазией и нарушением синтеза коллагена при сколиотической болезни.

Ключевые слова: сколиоз, диастолическая дисфункция, «кифосколиотическое сердце», соединительно-тканная дисплазия.

Сколиотическая болезнь характеризуется сложным многоплоскостным искривлением позвоночника с изменением функции различных органов и систем организма [3, 5, 9]. Большинство авторов связывают развитие заболевания с соединительно-тканной дисплазией. Сколиоз наиболее тяжело протекает при поражении грудного отдела позвоночника, приводя к грубой деформации грудной клетки с образованием реберного горба и нарушению функции внутриторакальных органов и систем, в том числе кардиореспираторной [4, 6, 12, 15]. По

мнению ряда авторов, выраженные нарушения функций внешнего дыхания (ФВД) у больных со сколиозом обуславливают формирование «кифосколиотического сердца», т.е. нарушения морфофункционального состояния правых отделов сердца в результате легочной гипертензии [1, 5, 8, 14]. Таким образом, распространено мнение, что «кифосколиотическое сердце» – это хроническое легочное сердце торакогенного генеза [8, 14], однако в литературе практически не представлены результаты исследований левых отделов сердца при сколиотической болезни

посредством доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ), которая в настоящее время является наиболее информативным неинвазивным методом диагностики нарушений функций сердечно-сосудистой системы. К сожалению, ДЭхоКГ еще не стала обязательной процедурой при обследовании больных со сколиозом, что во многом объясняется особенностями положения сердца и сосудов в деформированной грудной клетке и затруднениями эхолокации, которые при этом возникают. Однако профилактика «кифосколиотического сердца» и выраженных нарушений кардиогемодинамики может быть эффективной только при выявлении ранних признаков патологии с использованием инструментальных методов, в том числе ДЭхоКГ.

Актуальность изучения изменений кардиогемодинамики при сколиотической болезни обусловлена тем, что заболевание начинается в детском и подростковом возрасте, неуклонно прогрессирует и приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности вследствие кардиопульмональной недостаточности в молодом, наиболее трудоспособном возрасте [10, 11]. Как правило, больные со сколиозом возлагают большие надежды на хирургическую коррекцию деформаций позвоночника, в результате которой значительно уменьшается деформация грудной клетки и, как полагают, восстанавливаются нарушенные функции внутриторакальных органов. Однако в настоящее время недостаточно данных об эффективности восстановления функционального состояния сердечно-сосудистой системы в ранние и отдаленные сроки после хирургического лечения сколиоза, а без этого невозможно оценить оправданность высокого риска, связанного с выполнением тяжелого травматичного оперативного вмешательства на позвоночнике и грудной клетке, и эффективность хирургических методов лечения сколиоза.

Цель исследования – комплексная оценка нарушений кардиогемодинамики у оперированных и неоперированных больных с грудным сколиозом и выявление наиболее значимых признаков формирования «кифосколиотического сердца».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 126 неоперированных подростков в возрасте 14 – 19 лет с грудным сколиозом разной степени тяжести и 76 больных того же возраста после хирургической коррекции сколиотической деформации позвоночника. Из них 37 пациентов обследованы до операции и в динамике в послеоперационном периоде: 1-я группа – в первый год после операции, 2-я – через 3 года, 25 – в отдаленные сроки наблюдения (10 лет и более после операции).

Контрольная группа состояла из 31 практически здорового лица, сопоставимого с больными по возрасту, полу и антропометрическим данным, у которого при обследовании были исключены сколиотическая болезнь и заболевания легких и сердца.

ДЭхоКГ сердца выполняли с помощью аппарата «Vivid-7» (США) по стандартной методике. Систолическую функцию миокарда правого желудочка (ПЖ) оценивали по величине его ударного объема (УО ПЖ), которую вычисляли доплерографически на основании объема кровотока в выносящем тракте ПЖ (RVOT) и его диаметра по формуле $\pi D^2/4 \times VTI_{RVOT}$, где VTI_{RVOT} – интеграл скорости потока крови в выносящем тракте ПЖ. Переднезадний размер ПЖ в диастолу (ПЖд, см) и толщину передней стенки ПЖ (ТПС ПЖ, см) измеряли в М-режиме из парастернальной позиции [2, 7, 13]. Полученные величины нормировали относительно площади поверхности тела (см/м²).

Ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ) вычисляли как разность конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (КДО и КСО), для чего определяли конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ в М-режиме из парастернальной позиции. Минутный объем крови (МОК) вычисляли по формуле: $МОК (л/мин) = УО \times ЧСС$, где ЧСС – частота сердечных сокращений. Полученные величины нормировали относительно площади поверхности тела и определяли таким образом ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), которые в большей степени отражают соответствие кровотока потребностям организма. Также вычисляли фракцию выброса (ФВ, %), по которой судили о сократимости миокарда ЛЖ.

Диастолическую функцию ПЖ и ЛЖ оценивали в импульсно-волновом доплеровском режиме по транстрикуспидальному и трансмитральному диастолическим потокам. Измеряли максимальную скорость раннего диастолического наполнения желудочков ($V_{max}E$, м/с), скорость позднего диастолического наполнения, или систолы, предсердий ($V_{max}A$, м/с) и рассчитывали соотношение между ними (E/A). Определяли время замедления потока раннего диастолического наполнения (DTE, мс) и изоволюмического расслабления миокарда (IVRT, мс). Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы «Excel for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ДЭхоКГ установлено, что у неоперированных больных с тяжелыми формами сколиоза произошло уменьшение систолодиастолического размера и объема ЛЖ с соответствующим уменьшением УО ЛЖ (табл. 1).

Таблица 1

Изменения показателей кардиогемодинамики у больных со сколиозом в послеоперационном периоде

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Неоперированные больные со сколиозом IV степени (n=37)	Оперированные больные со сколиозом		
			1-я группа (n=31)	2-я группа (n=29)	3-я группа (n=25)
ЧСС, уд/мин	72,21±1,47	79,18±1,81**	82,64±1,86	74,53±1,0 ^γ	75,63±2,07
КДР, см	4,64±0,05	4,17±0,07***	4,07±0,07	4,31±0,05 ^γ	4,43±0,06 ^{γγ}
КСР, см	2,95±0,06	2,62±0,05***	2,58±0,06	2,77±0,04 ^γ	2,83±0,08 ^γ
УО ЛЖ, мл	67,03±2,13	51,07±2,35***	49,09±2,19	56,29±1,01	59,61±2,88 ^γ
УИ ЛЖ, мл/м ²	39,02±1,12	35,42±1,09*	33,17±1,37	37,78±0,71 ^γ	38,46±1,81
МОС, л/мин	4,81±0,14	4,10±0,14***	4,03±0,19	4,20±0,13	4,51±0,26
СИ, л/мин/м ²	2,82±0,07	2,81±0,07	2,79±0,10	2,84±0,12	2,97±0,15
ТС ПЖ, см/м ²	0,21±0,04	0,34±0,02*	0,30±0,01	0,29±0,01 ^γ	0,34±0,01
УО ПЖ, мл	57,84±1,69	43,25±1,74***	46,62±2,59	50,41±1,90 ^γ	52,29±2,31 ^{γγ}
УИ ПЖ, мл/м ²	33,82±1,01	31,18±1,81	31,59±2,02	33,63±1,07	33,74±2,02

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 в сравнении с контролем;

^γ p<0,05, ^{γγ} p<0,01 в сравнении с дооперационными показателями.

При тяжелых формах сколиоза УО достоверно уменьшался до 51,07±2,35 мл в сравнении с 67,91±3,21 мл у больных с легкими формами (в контрольной группе 67,03±2,13 мл). При этом ФВ ЛЖ снижалась до 61,2±0,5% в сравнении с 67,1±0,7% (p<0,001) в контрольной группе, что свидетельствовало о тенденции к нарушению систолической функции миокарда ЛЖ у больных с грудным сколиозом. Выявлены гипертрофия миокарда ПЖ и снижение УО и УИ ПЖ (см. табл. 1). У 42,9% больных с тяжелыми формами сколиоза произошло увеличение размера ПЖ в диастолу до 2,49±0,10 мм/м² (p<0,05 в сравнении с контрольной группой), что свидетельствовало о дилатации ПЖ.

Анализ морфометрических изменений ПЖ в первый год после операции (1-я группа) позволил установить уменьшение ТС ПЖ до 0,30±0,01 см/м² (p<0,05 в сравнении с неоперированными больными), что расценили как признак улучшения функции ПЖ после хирургической коррекции сколиотической деформации позвоночника. Также в 1-й группе установили тенденцию к увеличению УО ПЖ до 46,62±2,59 мл, однако не было выявлено ожидавшегося полноценного восстановления систолической функции ПЖ и УИ ПЖ в первый год после операции практически не отличался от дооперационного значения.

Улучшение показателей кардиогемодинамики более полно проявилось через 3 года после операции (2-я группа). В сравнении с больными со сколиозом IV степени отмечено увеличение систолодиастолического размера сердца, что привело к увеличению УО ЛЖ до 56,29±1,01 мл (p<0,05 в сравнении

с больными со сколиозом IV степени и пациентами из 1-й группы). При нормировании на площадь поверхности тела установили увеличение УИ ЛЖ во 2-й группе до 37,78±0,71 мл/м² (p<0,01 в сравнении с 1-й группой) и УИ ПЖ до 33,63±1,07 мл/м², что свидетельствовало об улучшении кровоснабжения органов и тканей в течение 3 лет после операции. Следует отметить достоверное повышение ФВ и фракции укорочения (ФУ), характеризующих глобальную сократимость миокарда, соответственно с 61,2±0,5 до 65,1±0,7% (p<0,001) и с 32,9±0,2 до 36,6±0,6% (p<0,001), что является свидетельством улучшения систолической функции сердца в течение 3 лет после операции.

Сохранялась тенденция к снижению степени гипертрофии передней стенки ПЖ: ТС ПЖ уменьшилась до 0,29±0,01 см/м² (p<0,05 в сравнении с таковой у больных со сколиозом IV степени), ЧСС стала соответствовать контрольным значениям. Постепенное восстановление гемодинамических показателей в течение 3–5 лет после операции привело к увеличению МОК во 2-й группе в сравнении с пациентами 1-й группы и больными со сколиозом IV степени, а СИ практически достиг контрольных значений: во 2-й группе 2,84±0,12 л/мин/м², в контрольной группе 2,85±0,02 л/мин/м² (табл. 2). Полученные данные свидетельствовали о том, что в поздние сроки после операции кровотоков в органах и тканях практически соответствовал потребностям организма.

Нарушение диастолической функции миокарда ПЖ выявлено у 42,6% больных с тяжелыми деформациями грудной клетки. Согласно полученным данным (см. табл. 2), у них произошло снижение V_{max}Е

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-показателей диастолической функции правого желудочка у оперированных больных

Показатель	Контрольная группа (n=31)	Больные со сколиозом			
		до операции (n=37)	после операции		
			1-я группа (n=31)	2-я группа (n=29)	3-я группа (n=21)
$V_{\max} E$, м/с	0,75±0,02	0,64±0,02***	0,71±0,04	0,65±0,01***	0,67±0,03*
$V_{\max} A$, м/с	0,48±0,01	0,52±0,01**	0,51±0,03	0,50±0,02	0,54±0,01***
E/A	1,56±0,02	1,23±0,04***	1,39±0,03*** γ	1,31±0,04***	1,24±0,08***
DTE, мс	184,8±4,3	209,3±4,9***	200,1±4,6*	206,7±4,5**	213,2±3,7***

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 в сравнении с контрольной группой; γ p<0,01 в сравнении с больными со сколиозом IV степени.

и увеличение $V_{\max} A$, при этом соотношение E/A уменьшилось до 1,23±0,04 (p<0,001). Наряду с скоростными показателями транстрикуспидального потока изменялись и его временные характеристики: установлено увеличение DTE транстрикуспидального потока у неоперированных больных с тяжелыми формами сколиоза (p<0,001). У 36,8% пациентов с грудным сколиозом IV степени выявлено также изменение диастолической функции ЛЖ – значительное уменьшение $V_{\max} E$ (p<0,05) и повышение $V_{\max} A$, что привело к достоверному уменьшению E/A до 1,20±0,09 (в контрольной группе 1,69±0,07, p<0,001). В этой группе больных выявлено также достоверное увеличение DTE до 192,5±3,4 мс (в контрольной группе 178,4±2,3 мс) и IVRT до 86,4±2,0 мс (в контрольной группе 75,3±1,1 мс). Эти изменения могли быть связаны с замедлением активной релаксации миокарда в результате повышения его жесткостных свойств, что характерно для диастолической дисфункции (ДД) I типа.

При динамическом наблюдении за больными в первый год после операции, установлено улучшение фазовой структуры диастолического наполнения, что проявилось увеличением E/A до 1,39±0,03 в 1-й группе (p<0,05 в сравнении с дооперационным значением) и уменьшением DTE до 200,1±4,6 мс (p>0,05 в сравнении с дооперационным значением). Однако уже через 3 года после операции (2-я группа) вновь появилась тенденция к нарушению диастолической функции миокарда, а в отдаленный период (через 10 лет и более после операции) показатели диастолического потока были сопоставимы с таковыми перед операцией.

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что, несмотря на значительное улучшение формы грудной клетки после операции, не произошло ожидавшегося восстановления нарушенных параметров сердечной деятельности даже в первые годы после операции. С течением времени наблюдалось постепенно прогрессирующее ухудшение диастоли-

ческой функции (ДД I типа), что свидетельствовало об усилении жесткости миокарда и нарушении его активной релаксации в отдаленном периоде после операции у больных молодого возраста.

Динамика изменений, выявленных при исследовании, свидетельствовала о развитии гипертрофии миокарда и дилатации полости ПЖ у больных с тяжелыми формами сколиоза.

Максимальная скорость транстрикуспидального потока ($V_{\max} E$), соответствующая фазе быстрого наполнения, у пациентов с тяжелыми формами сколиоза значительно уменьшалась (p<0,05) в сравнении с таковой у здоровых подростков вследствие нарушения расслабления миокарда ПЖ, т.е. ДД I типа. ДЭхоКГ позволила установить нарушение диастолической функции обоих желудочков при сколиотической болезни как у неоперированных, так и у оперированных больных. В ходе исследования также выявлена тенденция к нарушению систолической функции ПЖ и ЛЖ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при сколиотической болезни одновременно происходит поражение миокарда обоих желудочков, по-видимому, имеющее единый патогенетический механизм. Значительно выраженные морфофункциональные нарушения кардиогемодинамики отмечались при наиболее тяжелом течении сколиоза. Складывается впечатление, что развитие «кифосколиотического сердца» при сколиотической болезни так же предопределено, как и поражение грудного отдела позвоночника, и включено в единый патологический процесс, протекающий в организме, который запускает генетический дефект метаболизма соединительной ткани. Возможно, соединительнотканная дисплазия, которая при сколиозе характеризуется повышением синтеза коллагена III типа, в результате этого приводит к изменению жесткостно-эластических свойств миокарда и нарушению диастолической функции сердца независимо от влияния деформированной грудной клетки, легочной гипертензии и нарушений ФВД. В таком случае пред-

ставляется возможным расширить понятие «кифосколиотическое сердце» и рассматривать его как патологическое состояние, сопровождающееся поражением его левых и правых отделов первично вследствие соединительно-тканной дисплазии, повышенного синтеза коллагена и развития в конечном итоге фиброза, который нарушает податливость миокарда. Перегрузка правых отделов сердца в результате легочной гипертензии и нарушения ФВД – вторичный процесс, но они приводят к манифестации клинических проявлений «кифосколиотического сердца», преимущественно правожелудочковой недостаточ-

ности [1, 8], прогрессирование которой на фоне легочной гипертензии значительно опережает декомпенсацию левого желудочка.

Таким образом, в проведенном нами исследовании у неоперированных и оперированных подростков с тяжелыми формами сколиоза в разные сроки послеоперационного наблюдения выявлены нарушения систолической функции миокарда и диастолическая дисфункция правого и левого желудочков, что в сочетании с легочной гипертензией характеризует формирование у них «кифосколиотического сердца» уже в молодом возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов А.Г., Ветрилл С.Т., Неманова Д.И., Кулешов А.А. Состояние кардиореспираторной системы у больных с IV степенью грудного сколиоза до и после оперативного лечения // Вестн. травматол. и ортопед. – 2003. – № 1. – С. 21–23.
2. Воробьев А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. – СПб, 1999. – 423 с.
3. Казьмин А.И., Кон И.И., Беленький В.Е. Сколиоз. – М.: Медицина, 1981. – 272 с.
4. Капустина Г.М. Внешнее дыхание и некоторые показатели гемодинамики у больных сколиозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1969. – 21 с.
5. Мовшович И.А. Сколиоз. – М.: Медицина, 1964. – 254 с.
6. Романов Н.Е., Юсупов М.Ю. Диагностика нарушения сократительной функции миокарда при сколиозе у детей // Сов. мед. – 1980. – № 2. – С.17–20.
7. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. – М., 2001. – 208 с.
8. Фищенко В.Я. Патогенез «cor pulmonale» при сколиозе // Материалы международного симпозиума «Адап-
9. Чаклин В.Д., Абальмасова Е.А. Сколиоз и кифозы. – М.: Медицина, 1972. – 255 с.
10. Bjure J. Why is the fourth decade dangerous for non-treated patients with scoliosis // J Bone Jt. Surg. – 1974. – Vol. 2. – P. 443.
11. Boffa P., Stavin P., Shneerson J. Lung developmental abnormalities in severe scoliosis // Thorax. – 1984. – Vol. 9. – P. 681–682.
12. Day G.A. Pulmonary functions in congenital scoliosis // Spine. – 1994. – Vol. 9. – P.1027–1031.
13. Feigenbaum H. Echocardiography. – 4th ed. – Philadelphia, 1986. – 695 p.
14. Steinberg J. Cor pulmonale kyphoscoliosis // Amer. J. Roentgenol. – 1966. – Vol. 3. – P. 658–663.
15. Upadhyay S.S., Mullaji A.B., Luk K.D., Leong J.C. Evaluation of deformities and pulmonary function in adolescent idiopathic right thoracic scoliosis // Europ. Spine J. – 1995. – Vol. 4, N 5. – P. 274–279.

УДК 616.12-008.331.1

Особенности течения хронической сердечной недостаточности при железодефицитной анемии

А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.Р. Ким, О.Н. Ретивых, А.А. Сарычева

Кафедра «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»
ФГПО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

РЕЗЮМЕ

Обследованы 62 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сочетавшейся с железодефицитной анемией (ЖДА). На фоне стандартной терапии ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора, β -блокаторы, диуретики, сердечные гликозиды) для лечения ЖДА были применены железосодержащие препараты (венофер внутривенно в течение 2–3 нед, затем ферро-фольгамма по 400 мг/сут в течение 2 нед). Отмечено повышение уровней сывороточного железа и гемоглобина соответственно на 95,5 и 9,8% и показателей центральной гемодинамики: фракция сердечного выброса увеличилась на 32,2%, ударный объем – на 51,7%, толерантность к физической нагрузке – на 47,6%. Улучшение насосной деятельности сердца способствовало переходу ХСН в более благоприятный функциональный класс (ФК): до лечения у 36 (58,1%) пациентов с ХСН и ЖДА был III ФК СН, у 26 (41,9%) – IV, после лечения у 18 (29%) пациентов установлен I ФК, у 26 – II.

Ключевые слова: β -блокаторы, сердечные гликозиды, сердечная недостаточность.

Сердечная недостаточность – неспособность сердца как насоса перекачивать объемы крови, адекватные метаболическим потребностям организма в условиях покоя и нагрузки.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из наиболее часто встречающихся и с трудом поддающихся лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Лечение этой патологии многократно усложняется при сочетании декомпенсации насосной деятельности сердца с другими заболеваниями, в частности с железодефицитной анемией (ЖДА) [24].

По данным ежегодного отчета ВОЗ от 1998 г., дефицит железа (гипосидероз, сидеропения) выявлен у 3,6 млрд человек, т.е. почти у половины населения земного шара, а ЖДА болеют 1,8 млрд человек. ЖДА – распространенный анемический синдром (АС), составляющий, по данным разных авторов, 80 – 90% от всех анемий, и в настоящее время не отмечается тенденции к уменьшению этих показателей [3–5, 7, 8].

Недостаточность (дефицит) железа – одна из наиболее частых причин нарушения психического и

физического развития, поведения и работоспособности человека, а также развития анемии, в связи с чем она является одной из главных проблем здравоохранения во всем мире [1, 6, 9, 11, 18].

В зарубежной литературе часто встречается термин «**анемия хронического заболевания**». Такие анемии нередко бывают основным клиническим проявлением тяжелой патологии – заболеваний почек, хронических инфекций, опухолей, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в значительной степени определяют качество жизни пациентов, объем и стоимость медицинской помощи [12, 14, 15, 17]. По данным исследования историй болезни 91 316 больных, госпитализированных по поводу обострения ХСН, анемия оказалась более сильным предиктором необходимости ранней повторной госпитализации, чем артериальная гипертензия или ишемическая болезнь сердца с хирургической пластикой коронарных артерий [1, 16].

При анемии у больных в течение длительного периода времени могут отсутствовать субъективные ощущения, поэтому с клинической точки зрения вы-

деляют латентный АС – сочетание лабораторных признаков анемии и проявлений гипоксемии (уменьшение количества кислорода, доставляемого периферическим органам и тканям) [6, 11, 18].

Анемия любой этиологии – это состояние или синдром (АС), комплекс симптомов которого обусловлен гипоксемией органов и периферических тканей. На фоне АС течение основного заболевания нередко становится крайне тяжелым, в связи с чем ухудшается общий прогноз для жизни пациента. Анемия как составная часть синдрома ХСН усугубляет ее течение и прогноз. В последние несколько лет этой проблеме стали уделять больше внимания. В литературе представлены результаты исследований по изучению частоты и причины возникновения анемии у больных с ХСН [10, 16, 23].

Крупное канадское исследование (12 065 пациентов), посвященное изучению эпидемиологии АС при ХСН, проведенное в период с 1993 по 2001 г., показало: в 21% случаев анемия имеет характер железодефицитной, в 8% – витамин-В₁₂- и фолиеводефицитной, в 58% – анемии хронических заболеваний [1].

По данным разных авторов, АС развивается у 14–79% больных с ХСН. Такой разброс может быть обусловлен различиями в категории пациентов, обследованных в каждом конкретном случае. Необходимо учитывать возраст и пол пациента, тяжесть и длительность течения ХСН. Частота анемий увеличивается с возрастом и среди лиц старше 65 лет составляет 90,3 на 1000 мужчин и 69,1 на 1000 женщин (в молодые годы анемия существенно чаще наблюдается у женщин). В возрасте старше 85 лет анемии выявляют у 27–40% мужчин и 16–21% женщин [1, 3, 16].

Особенностью больных пожилого возраста является то, что их состояние характеризуется полиморбидностью. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований и собственный опыт свидетельствуют, что больные с ХСН – это лица пожилого возраста, имеющие, как правило, сопутствующие заболевания, среди которых часто отмечаются различные заболевания желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, хронический колит и др.), анемия различного происхождения, хроническая почечная недостаточность.

Следовательно, ранняя диагностика и своевременная коррекция анемии, в частности ЖДА, являются актуальными вопросами в общей проблеме профилактики, лечения и улучшения прогноза ХСН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2004 по 2005 г. под нашим наблюдением находились 62 пациента с ХСН, сочетавшейся

с ЖДА различной степени выраженности. Средний возраст пациентов в целом по группе составил $68,7 \pm 4,3$ года. Женщин было 35 (56,45%), мужчин – 27 (43,55%), средний возраст $69,6 \pm 3,1$ и $67,53 \pm 4,7$ года соответственно. Средний уровень гемоглобина в целом по группе $90,42 \pm 4,7$ г/л, сывороточного железа $6,1 \pm 0,48$ ммоль/л. Степень выраженности ХСН оценивали по классификации Научного общества сердечной недостаточности (2001 г.), функциональный класс (ФК) – по классификации NYHA [2].

Всем больным до и после лечения проводили клиническое исследование крови: уровень гемоглобина, концентрация сывороточного железа, MCV, MCH, MCHC, содержание мочевины и креатинина в сыворотке. Показатели центральной гемодинамики изучали с помощью эхокардиографии: до и после лечения вычисляли в динамике фракцию сердечного выброса (ФВ, %) и величину ударного объема (УО) левого желудочка.

Толерантность к физической нагрузке (ФК СН) оценивали с помощью 6-минутной ходьбы (количество метров, пройденное без одышки). Распределение пациентов в зависимости от ФК ХСН было следующим: II ФК – 22 (35, 5%) пациента, III ФК – 30 (48,4%), IV ФК – 10 (16,1%).

На первом этапе коррекции анемии в комплексе со стандартной терапией ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ, β -блокаторы, мочегонные препараты, сердечные гликозиды) осуществляли внутривенные инфузии венофера (железо-III-гидроксидсахарозный комплекс, фирма «Вифор», Швейцария).

Расчет комплекса препарата железа проводили индивидуально с учетом дефицита железа по формуле:

$$\text{Общий дефицит железа (мг)} = \text{Масса тела (кг)} \cdot (150 - \text{Hb}) (\text{г/л}) \cdot 0,24 + 500 \text{ мг,}$$

где коэффициент 0,24 = $0,0034 \cdot 0,07 \cdot 1000$ (содержание железа в Hb 0,34%, объем крови 7% от массы тела, 1000 – коэффициент перевода показателя, выраженного в граммах, в показатель, измеряемый в миллиграммах), 500 – количество депонированного железа в норме для пациентов с массой тела более 35 кг.

Затем проводили терапию пероральным препаратом железа «Ферро-фольгамма», который выпускает фармацевтическая компания «W erwag Pharma» (комбинированный антианемический препарат, 1 капсула которого содержит 100 мг сульфата железа, 5 мг фолиевой кислоты, 10 мкг цианокобаламина и 100 мг аскорбиновой кислоты), из расчета 300–600 мг сульфата железа в сутки (по 1–2 капсулы 3 раза в день в течение 2–3 нед), что в среднем составило $375,2 \pm 51,5$ мг/сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от функционального класса и выраженности ХСН больные с ЖДА были распределены на 2 группы: 26 пациентов с ХСН IА степени (признаки застоя в малом круге кровообращения), из них у 14 выявлен II ФК, у 12 – III ФК, и 36 пациентов с ХСН IБ степени (признаки застоя по венозному колону сосудистой системы), из них у 20 установлен III ФК, у 16 – IV ФК.

До лечения у 36 (58,1 %) больных с ХСН выявлена ЖДА легкой степени (Hb 90–109 г/л, средний уровень $100,3 \pm 3,5$ г/л), у 16 (25,8%) – средней степени (Hb 70–89 г/л, средний уровень $85,3 \pm 3,5$ г/л), у 10 (16,1%) – тяжелой степени (Hb < 70 г/л, средний уровень $63,1 \pm 3,3$ г/л) (различия достоверны по второму порогу вероятности безошибочных прогнозов – $p < 0,01$).

У 52 больных была гипохромная анемия (МСН $\leq 29\%$) – средняя величина МСНС в группе $28,1 \pm 1,3\%$ (норма 30–38%); у 29 (46,8%) больных гипохромная анемия сочеталась с микроцитозом – MCV $71,4 \pm 2,5$ нм (норма 75–95 нм).

До лечения толерантность к физической нагрузке (количество метров, пройденное за 6 мин без одышки) в целом по группе отобранных больных была снижена на 47% (по сравнению с нормой): в среднем $264,8 \pm 25,1$ м за 6 мин (норма ≥ 500 м).

В целом в группе больных с ХСН выявлена прямо пропорциональная зависимость выраженности ХСН от уровня гемоглобина: II ФК – Hb $100,3 \pm 3,5$ г/л, III ФК – Hb $92,8 \pm 4,1$ г/л, IV ФК – Hb $71,43 \pm 3,1$ г/л (различия статистически достоверны – $p < 0,05–0,01$) (рис. 1).

В сводной таблице представлены результаты обследования больных до и после лечения в зависимости от функционального класса и степени выраженности ХСН.

После лечения уровень гемоглобина в целом по группе повысился на 20,1%: с $90,42 \pm 4,7$ до $108,6 \pm 3,9$ ($p < 0,01$), железа в сыворотке – на 95,1% (практически в 2 раза): с $6,1 \pm 0,48$ до $11,9 \pm 0,49$ ммоль/л ($p < 0,001$). К концу лечения МСНС статистически недостоверно увеличилось на 5,3%: до лечения $28,1 \pm 1,3\%$, после лечения $29,6 \pm 1,6\%$ ($p > 0,05$).

Толерантность к физической нагрузке (количество метров, пройденных за 6 мин) в целом по группе после лечения возросла по сравнению с исходной на 52,2%: с $264,8 \pm 26,1$ до $402,91 \pm 31,4$ м ($p < 0,001$).

При оценке показателей центральной гемодинамики в целом по группе выявлены положительные сдвиги: ФВ возросла на 21,15% (с $43,5 \pm 3,6$ до $52,7 \pm 4,2\%$, $p < 0,05$), УО увеличился на 21,6% (с $43,1 \pm 5,6$ до $52,4 \pm 6,2$ мл, $p < 0,01$).

При оценке ФК СН также установлена положительная динамика: до лечения I ФК не был зарегист-

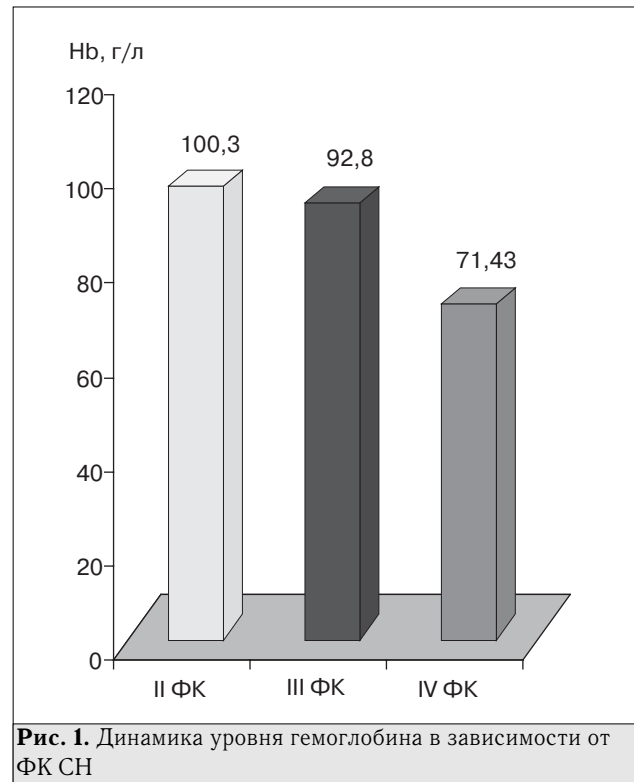


Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина в зависимости от ФК СН

рирован ни в одном случае, после лечения – у 26 больных, II ФК выявлен у 26 больных, III ФК – у 18, IV ФК отсутствовал.

Установлен ряд потенциальных факторов, принимающих участие в патогенезе АС при ХСН:

- ишемическое повреждение костного мозга;
- токсическое действие цитокина TNF α ;
- снижение синтеза эритропоэтина (ЭПЭ) в почках;
- нарушение рецепторного захвата ЭПЭ в костном мозге [12, 19];
- уменьшение количества железа, высвобожденного из ретикулоэндотелиальной системы;
- микрокровоотечения, обусловленные длительным приемом ацетилсалициловой кислоты;
- снижение синтеза ЭПЭ на фоне приема иАПФ [13];
- снижение синтеза ЭПЭ при развитии хронической почечной недостаточности [19];
- гемоделиция.

У больных с ХСН дефицит железа, ведущий к развитию ЖДА, может возникнуть по разным причинам. Сердечная недостаточность часто осложняется нарушением функции почек (в основном вследствие уменьшения почечного кровотока), которое может привести к уменьшению продукции эндогенного ЭПЭ. Результаты экспериментальных исследований и клинических

Результаты обследования больных с ХСН и ЖДА до и после лечения

Показатель	ХСН IА степени, n = 26 (54,2%)		ХСН IБ степени, n = 36 (45,8%)	
	До лечения			
	II ФК (n = 14)	III ФК (n = 12)	III ФК (n = 20)	IV ФК (n = 16)
ФВ, %	47,8±1,8	46,1±1,5	44,6±1,6	36,4±1,9
УО, мл	46,2±3,6	43,1±2,5	43,2±1,6	40,3±1,6
Расстояние, пройденное за 6 мин без одышки, м	408,9 ±25,2	295,1±26,1	257,3±24,2	125,4±27,3
Мочевина, моль/л	6,1±0,8	6,7±0,6	7,3±0,9	8,3±0,7
Креатинин, моль/л	75,2±3,4	65,3±5,1	79,4±6,3	88,6±6,8
Гемоглобин, г/л	100,3±3,5		86,73±4,3	
Fe сыворотки, моль/л	6,21±0,22		6,02±0,17	
MCV, нм	82,1±2,1		73,5±2,5	
MCH, pg/cell	29,7±1,6		29,1±1,3	
MCHC, %	29,4±1,4		27,1±1,2	
Показатель	После лечения			
	I ФК (n = 18)	II ФК (n = 8)	II ФК (n = 18)	III ФК (n = 18)
	ФВ, %	59,4±2,8	53,9±1,8	51,7±2,6
УО, мл	56,2±4,1	55,4±3,5	50,2±3,7	49,4±4,6
Расстояние, пройденное за 6 мин без одышки, м	455,6±26,2	398,1±26,1	409,3±25,8	346±24,3
Мочевина, моль/л	6,8±0,7	6,1±0,8	5,9±0,7	6,9±0,7
Креатинин, моль/л	73,2±4,4	69,3±6,1	71,3±5,3	75,4±4,8
Гемоглобин, г/л	109,1±3,5		108,2±4,2	
Fe сыворотки, моль/л	12,5±0,7		11,5±0,68	
MCV, нм	89,2±1,8		89,6±2,4	
MCH, pg/cell	29,8±1,8		29,9±1,3	
MCHC, %	29,1±1,3		29,9±1,4	

наблюдений свидетельствуют о влиянии низкого минутного выброса сердца на кроветворную функцию костного мозга, особенно при тяжелой ХСН [9]. В экспериментах на мышах с моделированием СН (малый сердечный выброс) продемонстрировано уменьшение количества клеток-предшественниц в костном мозге на 40–50% в результате апоптоза кроветворных клеток, индуцированного цитокинами [4].

Другим потенциальным механизмом развития железодефицитного АС является правосторонняя СН с венозной «гиперемией», которая может вызывать синдром мальабсорбции (нарушение всасывания железа) и недостаточности питания, сопровождающийся снижением уровня гемоглобина [12, 18]. Длительное применение иАПФ в высоких дозах при лечении СН способствует формированию ЖДА через подавление синтеза эндогенного ЭПЭ в почках [13, 20]. Кроме того, состояние системного воспали-

ния с активацией цитокинов все большее число исследователей признают важной составляющей механизмов адаптации к болезням, сопровождающимся нейрогормональной активацией, которая наблюдается при ХСН. Цитокины и другие медиаторы этого системного воспалительного ответа могут вовлекаться в развитие и прогрессирование анемии через апоптоз клеток костного мозга. В конце концов повышенные уровни свободного железа, наблюдаемые при анемии, могут теоретически катализировать перекисное окисление липидов, усиливая таким образом оксидативный стресс и провоспалительный ответ, потенциально усугубляя анемию [13].

На рис. 2 представлена гипотетическая схема патофизиологических событий, происходящих при СН и способствующих развитию анемии.

Сниженный почечный кровоток при СН сопровождается нарушением синтеза ЭПЭ. Уменьшение

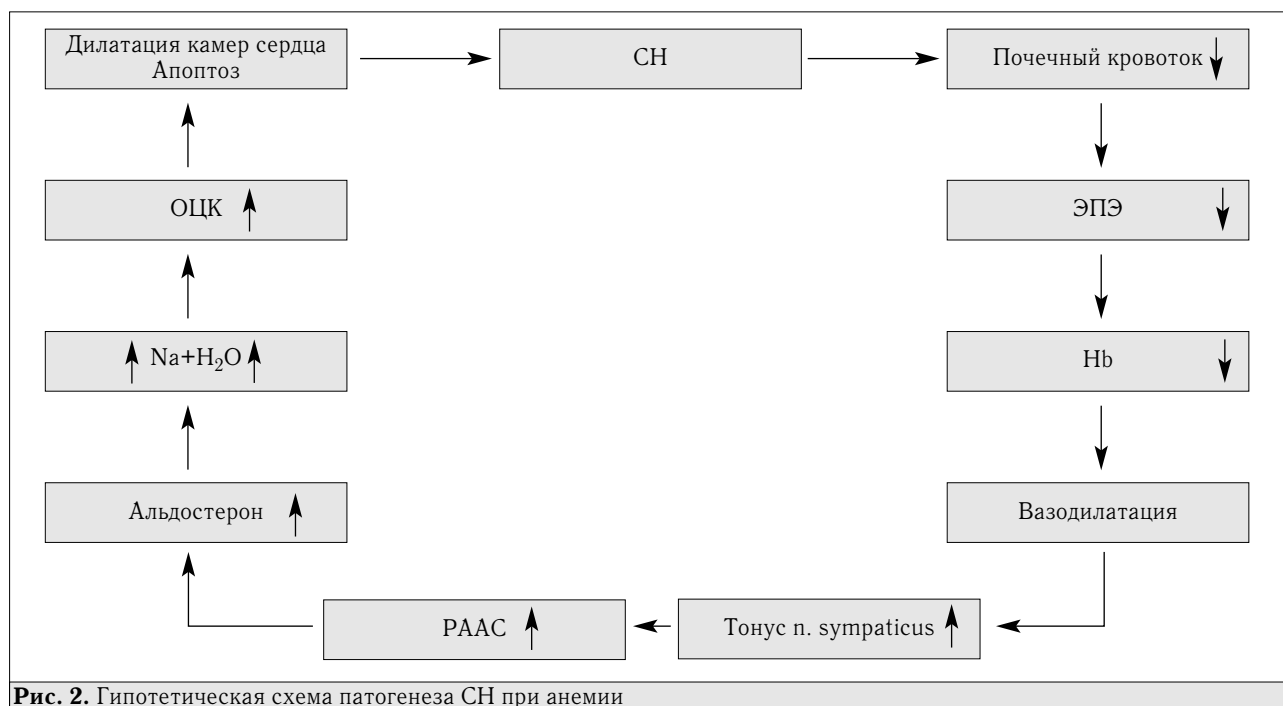


Рис. 2. Гипотетическая схема патогенеза СН при анемии

количества ЭПЭ в крови приводит к снижению темпа эритропоэза в костном мозге. Снижение концентрации гемоглобина в крови (анемия) способствует развитию гипоксемии и тканевой гипоксии, которая компенсируется периферической вазодилатацией. В ответ на вазодилатацию и снижение АД происходит компенсаторное повышение тонуса симпатического нерва, в результате чего еще больше снижается перфузия почек. Уменьшение почечного кровотока сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Повышенный синтез альдостерона вызывает повышение секреции альдактона с задержкой натрия и воды в организме, т.е. увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Увеличение возврата крови к сердцу за счет ОЦК способствует дилатации камер сердца с увеличением внутримиекардиального напряжения и потребления миокардом кислорода (ПМО₂). Уменьшение коронарного резерва и увеличение ПМО₂ при анемии вызывают апоптоз кардиомиоцитов и прогрессирование СН.

Результаты клинических наблюдений и экспериментальных исследований на животных свидетельствуют, что «поврежденное» сердце более чувствительно к анемии, чем сердце с нормальным миокардом. Одновременно снижение уровня гемоглобина вызывает уменьшение оксигенации крови в легком, что способствует уменьшению доставки кислорода в костному мозгу и миокарду.

Известно, что эквивалентом работоспособности сердца как насоса является уровень ПМО₂, которое обеспечивается коронарным кровотоком (Q). Его ве-

личина регулируется тоническим состоянием коронарных сосудов и разницей давлений в восходящем отделе аорты и полости левого желудочка в различные фазы сердечного цикла:

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R} \text{ (мл)},$$

где P₁ – давление в восходящем отделе аорты, P₂ – давление в левом желудочке, R – сопротивление коронарных сосудов.

Энергетическое обеспечение работы сердца как насоса в широком диапазоне его деятельности – от состояния покоя до уровня максимальной нагрузки – происходит благодаря коронарному резерву – способности коронарного сосудистого русла во много раз увеличивать коронарный кровоток адекватно уровню ПМО₂ за счет дилатации коронарных сосудов (рис. 3). Величина коронарного резерва (I) в зависимости от давления в коронарных сосудах заключена между прямой, соответствующей коронарному кровотоку при максимально дилатированных сосудах (А), и кривой, отражающей величину коронарного кровотока при нормальном сосудистом тонусе (область ауторегуляции). При снижении уровня гемоглобина, носителя O₂, для адекватного обеспечения ПМО₂ происходит увеличение коронарного кровотока в области ауторегуляции, что приводит к уменьшению коронарного резерва (II), особенно при атеросклеротическом поражении (Б) коронарных сосудов.

Наш опыт лечения больных с ХСН, сочетающейся с ЖДА, с включением в программу препаратов

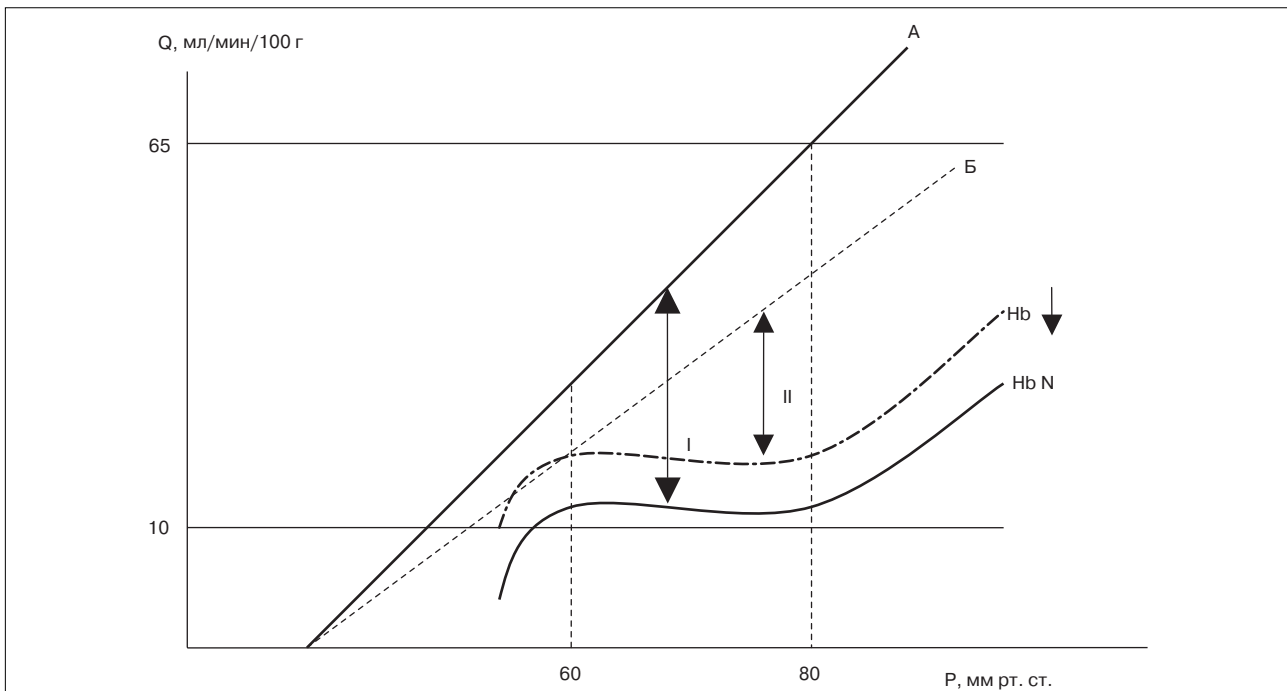


Рис. 3. Схема изменения коронарного резерва в зависимости от уровня гемоглобина и склеротических изменений коронарных сосудов.

А – максимальная дилатация нормальных коронарных артерий; Б – максимальная дилатация склерозированных коронарных артерий; I – коронарный резерв при нормальном уровне гемоглобина; II – коронарный резерв при снижении уровня гемоглобина

железа свидетельствует о более эффективном купировании клинических признаков анемии и СН. При стандартной терапии ХСН на фоне внутривенного введения раствора венофера в течение 2–3 нед (в среднем суммарная доза железа для пациента $1444,6 \pm 27,1$ мг) с последующим приемом внутрь ферро-фольгаммы в течение 2–3 нед (в среднем суточная суммарная доза чистого железа для пациента $137,75 \pm 7,5$ мг) повышение уровней сывороточного железа и гемоглобина соответственно на 95,5 и 9,8% сопровождалось улучшением показателей центральной гемодинамики: ФВ увеличилась на 32,2%, УО – на 51,7%, толерантность к физической нагрузке – на 47,6%. Улучшение насосной деятельности сердца способствовало более эффективному устранению клинических признаков СН

и переходу пациентов в более благоприятный функциональный класс (см. таблицу). Как видно из таблицы, до лечения у 32 (58,1%) пациентов с ХСН и ЖДА был III ФК СН, у 16 (41,9%) – IV ФК, после лечения у 18 (29%) пациентов установлен I ФК, у 26 – II ФК.

Аналогичные результаты получены и другими авторами при лечении больных с ХСН и ЖДА [15, 17, 21–23].

Таким образом, с учетом изложенного выше ранняя диагностика ЖДА актуальна в общей проблеме профилактики, лечения ХСН и улучшения прогноза при ней, а коррекция ЖДА – очень важное (если не жизненно необходимое) дополнение к комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся ХСН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 5. – С. 224–227.
2. Беленков Ю.Н. Классификация хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 6. – С. 249–250.

3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 2. – М.: Медицина, 1985. – С. 3 – 160.
4. Вуд М. Э., Банн П. А., Токарев Ю.Н., Бухин А.Е. Секреты гематологии и онкологии // Русск. мед. журн. – 2002. – № 28.
5. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика // Медпрактика. – М., 2004. – С. 3–28.

6. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по лечению больных железодефицитной анемией // Русск. мед. журн. – 2004. – Т. 12, №14. – С. 893–897.
7. Дегтярев Н.И., Росин М.С. Агрегация тромбоцитов у больных железодефицитной анемией // Врач. дело. – 1992. – № 7. – С. 42–44.
8. Луговская С.А. Патогенез и диагностика анемий при хронических заболеваниях // Клин. лаб. диагн. – 1997. – № 112. – С. 19–22.
9. Abboud C., Lichtman M.A Williams Hematology. – 5th ed. – New York: McGraw Hill, 1995.
10. Alexander M., Grumbach K., Remy L. et al. Congestive heart failure hospitalization and survival in Califon patients according to race ethnicity // Amer. Heart J. – 1999. – Vol. 137. – P. 919–927.
11. Brown K.R., Carten W.Jr., Lombardi G.E. Recombinant erythropoietin over to se/ Amer. J. Emerg. Med. – 1993. – Vol. 11, № 6. – P. 619–621.
12. Chatterjee B., Nydegger U.E., Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists // Europ. J. Heart Fail. – 2000. – Vol. 2. – P. 393–398.
13. Cruz D.N., Perazella M.A., Abu-Alfa A.K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic hemodialysis patients: any evidence of erythropoietin resistance? // Amer. J. Kidney Dis. – 1996. – Vol. 28. – P. 535–540.
14. Iversen P.O., Woldbaek P.R., Tonnessen T. et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure // Amer. J. Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 166–172.
15. Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure // J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. – P. 888–891.
16. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure. Framingham Study insights // Europ. Heart J. – 198, 8 Suppl. – P. 23–29.
17. Miller L.W., Myssov E.D. Epidemiology of heart failure // Cardiol. Clin. – 2001. – Vol. 19. – P. 547–555.
18. Robertson D., Kirkham B. Screening for nutritional deficiencies in the elderly following gastrig Surgery // Age and Ageing. – 1992. – Vol. 8. – P. 216–221.
19. Robinson B. Cost of anemia in the elderly // J. Amer. Geriatr. Soc. – 2003. – Vol. 51 (Suppl. 3). – P. 14–17.
20. Salahudeen A.K., Oliver B., Bower J.D. et al. Increase in plasma esterified F2-isoprostanes following intravenous iron infusion in patients on hemodialysis // Kidney Int. – 2001. – Vol. 60. – P. 1525–1531.
21. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The use subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and makedly reduces hospitalization // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35 – P. 1737–1744.
22. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestiv heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. A randomized controlled study // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 1775–1780.
23. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between Heart Failure, Renal Failure and Anemia; The Cardio-Renal Anemia Syndrome // Blood Purification. – 2004. – Vol. 22. – P. 277–284.
24. US Department of Health and Human Services. Healthy People 2010: Understanding and Improving Health. Washington, DC: US Government Printing Office, November 2000.

Морфологические исследования коллагенового дренажа, используемого при антиглаукоматозных операциях после его имплантации в ткани глаза кролика

С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, Е.В. Ларионов, Г.Г. Автандилов, Г.Н. Дроздова, И.В. Рогачева
ООО Глазной центр «Восток-Прозрение», г. Москва; Российская медицинская академия последипломного образования

РЕЗЮМЕ

Результаты гистологического исследования 12 глаз кроликов, на которых была выполнена непроникающая склерэктомия с имплантацией антиглаукоматозного коллагенового дренажа, показали, что через 3 мес после операции сохраняется пористо-ячеистая структура дренажа и его биосовместимость с окружающими тканями. Ключевые слова: коллагеновый дренаж, глаукома, морфология.

Основная проблема хирургического лечения глаукомы – рубцевание путей оттока внутриглазной жидкости, созданных в ходе операции. Наиболее эффективным способом сохранения этих путей является применение дренажей в зоне оперативного вмешательства [7–11].

Ранее при проведении непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) использовали рассасывающиеся имплантаты, изготовленные из лиофилизированного, радиационно-сшитого коллагена склеры свиней, которые помещали между склеральными лоскутами для предотвращения раннего слипания и зарастания интрасклерального канала, в который внутриглазная жидкость поступает через ткань трабекулы и лимбальный край десцеметовой мембраны [1, 2]. Согласно результатам ультразвуковой биомикроскопии, имплантат рассасывается через несколько месяцев после операции [4]. За то время, которое дренаж находится в интрасклеральном пространстве до его биодеструкции, пути оттока внутриглазной жидкости не успевают сформироваться и в итоге прекращают функционировать [6].

Альтернативой дренажных устройств и биологических имплантатов, быстро растворяющихся в живом организме, может стать биологический дренаж, устойчивый к биодеструкции, который способен

длительное время (до нескольких лет) осуществлять свои функции.

Э.Р. Мулдашев и соавт. [6] при хирургическом лечении первичной глаукомы используют губчатый биологический материал «Аллоплант» [3]. Авторы отмечают биологическую инертность, высокую гидрофильность материала и не исключают возможность активного транспорта влаги благодаря пористой структуре дренажа.

Разработанный нами дренаж коллагеновый антиглаукоматозный (ДКА), насыщенный сульфатированными гликозаминогликанами (сГАГ) на основе костного коллагена, значительно превосходит известные дренажи по таким показателям, как плотность упаковки коллагеновых волокон, протеолитическая устойчивость. Пористо-ячеистая структура ДКА обеспечивает высокую скорость всасывания низко- и высокомолекулярных веществ, в результате чего улучшается отток камерной влаги при его имплантации в глубокие слои склеры. Введенные в материал сГАГ оказывают регулирующее влияние на процессы репарации и повышают его биосовместимость [5].

Цель настоящей работы – проведение морфологических исследований дренажа на основе костного коллагена, используемого при антиглаукоматозных операциях, на модели имплантации дренажа



Рис. 1. Гистологическая картина фрагмента ДКА через 1 мес после имплантации в слои склеры вблизи фильтрующей зоны. $\times 100$. Окраска по Крейбергу



Рис. 2. Гистологическая картина фрагмента ДКА через 2 мес после операции. Имплантат вплотную прилежит к углу передней камеры. Признаки деструкции волокон коллагена и явления фиброза отсутствуют. $\times 140$. Окраска по Крейбергу

между поверхностным и глубоким склеральными лоскутами, а также в угол передней камеры.

В опытах на животных были изучены:

- течение восстановительных процессов под влиянием имплантированного материала;
- воздействие материала на ткани глаза, окружающие имплантат;
- состояние материала в тканях глаза.

Экспериментальные исследования проводили на базе vivария ГУН ЦИТО им. Н.Н. Приорова, морфологические – на кафедре патологической анатомии Российской медицинской академии последипломного образования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сырьем для создания ДКА является костная ткань здоровых сельскохозяйственных животных, прошедшая соответствующий ветеринарный и микробиологический контроль, которая имеет сертификаты качества.

Технология создания ДКА.

1. Получение деминерализованного костного коллагена.
2. Приготовление блоков определенного размера.
3. Предварительное отмывание блоков.
4. Деминерализация костных блоков.
5. Окончательное отмывание блоков.
6. Насыщение блоков сГАГ.

Контроль материала. Контроль на неколлагеновые белки проводили спектрофотометрически по Бредфорду–Лоури после отмывания. В норме содер-

жание неколлагеновых белков в материале не более 0,001 % сухого веса.

Контроль на липиды осуществляли путем окраски образцов суданом черным. Положительный результат – отсутствие окраски.

Контроль на сГАГ проводили спектрофотометрически по Фарндале при длине волны 735 нм и путем окрашивания образцов альциановым синим.

Контроль стерильности. Каждая партия стерилизованного материала проходит микробиологический (бактериологический) контроль стерильности в Институте биофизики.

Экспериментальные исследования материала проводили путем имплантации ДКА между поверхностным и глубоким склеральными лоскутами таким образом, чтобы конец имплантата на 0,5–1,0 мм находился в углу передней камеры глаза кроликов породы шиншилла (6 животных, 12 глаз).

Кроликов вводили в наркоз путем внутримышечной инъекции 0,5 мл 5% раствора кетамина и 0,5 мл 2% раствора рометара. Затем отсепаровывали конъюнктиву от лимба до склеры. Формировали поверхностный склеральный лоскут четырехугольной формы на 1/3 толщины склеры основанием к лимбу, затем выкраивали глубокий склеральный лоскут на 1/3 толщины треугольной формы, после чего вскрывали переднюю камеру в зоне фильтрации и иссекали его. ДКА укладывали в сформированное интрасклеральное ложе и подшивали шелком 10.0 к глубоким слоям склеры. Поверхностный склеральный лоскут фиксировали шелковым швом 8.0. Конъюнктиву – у лимба

такими же швами. В конце операции субконъюнктивально вводили 0,1 мл раствора гентамицина. В послеоперационном периоде за кроликами наблюдали от 2 до 12 нед.

Согласно приказу Минздравсоцразвития, животных выводили из эксперимента следующим образом: после инъекции 0,5 мл 5% раствора кетамина внутримышечно и 0,5 мл 2% раствора рометара внутривенно вводили 20 мл 1% раствора тиопентал-натрия внутрисердечно. Далее проводили энуклеацию глаз у животных эксперимента продолжался 1, 2 и 3 мес соответственно \leq у 2 животных.

В эти сроки кусочки ткани иссекали блоками с имплантированным материалом, затем готовили рутинные гистологические препараты, которые изучали и фотографировали на фотомикроскопе Mild-Leitz (Германия).

При биомикроскопии энуклеированных глаз в зоне операции не отмечено признаков воспаления, неоваскуляризации, клеточной инфильтрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной серии экспериментов было изучено влияние материала ДКА на репарацию тканей фильтрующей зоны глаз кроликов.

Результаты визуального динамического наблюдения за оперированными животными свидетельствовали, что все кролики, взятые в эксперимент, к моменту его окончания через 3 мес были здоровы, состояние оперированных глаз было удовлет-

ворительным. Все раны заживали первичным натяжением.

На рис.1 представлена гистологическая картина коллагенового дренажа, имплантированного в глаза экспериментальных животных. Видна структура дренажа с сохраненной архитектоникой губчатой кости свиньи. Имплантат имеет пористую структуру, прилежит к склере. Отмечается легкая инфильтрация клетками фибробластического типа. Ткани, окружающие имплантат, только местами прилежат к нему. В основном между имплантатом и окружающими его тканями имеются значительные свободные от клеток и промежуточного вещества пространства, вокруг которых осуществляется фильтрация. Такие пространства обнаруживали во всех препаратах на данный срок наблюдения.

Результаты гистологических исследований, проведенных через 1 мес после операции, свидетельствуют о том, что воспалительная реакция на имплантацию материала минимальна.

Через 2 мес после операции глаза животных оставались спокойными, явлений воспаления или отторжения имплантатов не отмечено.

Гистологическая картина была следующей (рис. 2). Имплантат не подвергается лизису. Склера не воспалена. Вокруг имплантата имеется достаточное пространство для эффективного оттока жидкости. Цилиарные отростки не изменены. В местах прилегания имплантата к склере или конъюнктиве фиброобразования не выявлено.

В местах прилегания волокон костного коллагена

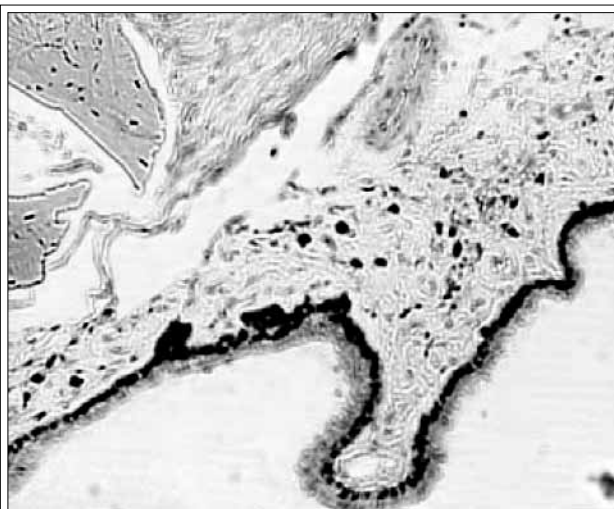


Рис. 3. Гистологическая картина фрагмента ДКА через 3 мес после имплантации. Имплантат располагается между волокнами склеры вблизи угла передней камеры. Признаки деструкции волокна костного коллагена и явления фиброза отсутствуют. $\times 140$. Окраска по Крейбергу

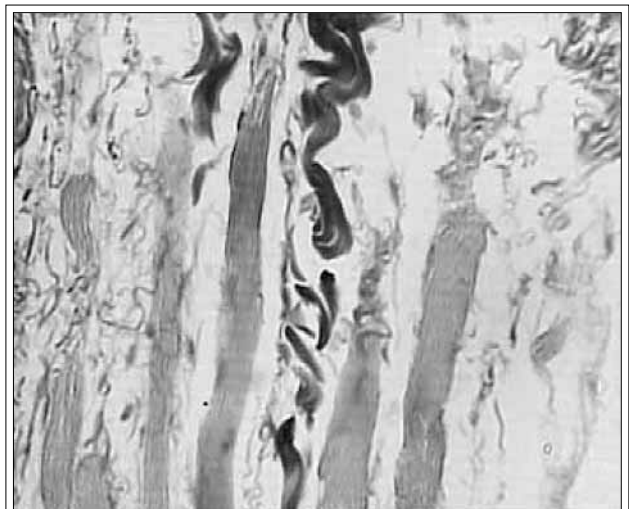


Рис. 4. Гистологическая картина фрагмента ДКА через 3 мес после операции (продольный срез). Имплантат в волокнах склеры. Между волокнами коллагена видны широкие пространства, явления фиброза отсутствуют. $\times 240$. Окраска гематоксилином и эозином

имплантата к склере признаки формирования фиброзной капсулы отсутствуют. Со стороны свободного пространства на коллагеновых волокнах имеются единичные округлые клетки, в то же время коллагеновые волокна на всем протяжении гладкие, без явлений деструкции. Строма материала равномерно окрашена, вокруг имплантата развивается нормальная склеральная ткань.

Через 3 мес после операции состояние всех животных было хорошим. Глаза животных спокойны. Отек роговицы и конъюнктивы отсутствует. Радужка нормально пигментирована. Сосуды лимбальной зоны не выражены, неоваскуляризация роговицы не отмечено.

Гистологическая картина на данный срок наблюдения была следующей (рис. 3). Имплантат располагается между волокнами склеры вблизи угла передней камеры. Признаков деструкции волокон костного коллагена и явлений фиброза нет. Между волокнами имплантата видны свободные пространства, заполненные единичными волокнистыми структурами. Склеральная ткань не изменена. Между хорииоидеи и склерой имплантатом сформирована функциональная полость.

На продольном срезе (рис. 4) видны волокна костного коллагена и сформированные пространства между ними. Явлений воспаления и фиброза на данный срок наблюдения не отмечено.

Эта серия экспериментов показала, что при непроникающей склерэктомии с имплантацией ДКА в тканях животных не возникает острой или хронической воспалительной реакции. При имплантации ДКА не происходит его деструкции в окружающих тканях глаза, что свидетельствует о биосовместимости дренажа с этими тканями и способности к фильтрации жидкости между волокнами и пространствами, которые они образуют.

Таким образом, проведенные нами исследования материала ДКА на основе костного коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов показали, что материал ДКА, используемый при антиглаукоматозных операциях, биосовместим с тканями глаза при длительных сроках имплантации.

Положительные результаты экспериментальных исследований позволили нам приступить к клиническим испытаниям материала ДКА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимова С.Ю., Рогачева И.В. Применение дренажей для повышения эффективности хирургического лечения глаукомы // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – №2. – С. 16–19.
2. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В. и др. Новый нерассасываемый коллагеновый дренаж для повышения эффективности непроникающей глубокой склерлимбэктомии // Глаукома. – 2003. – № 1. – С. 19–24.
3. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Ларионов Е.В., Автандилов Г.Г. Морфологические исследования после имплантации антиглаукоматозного коллагенового дренажа // Рос. мед. вести. – 2005. – № 3. – С. 53–56.
4. Еричев В.П., Слепова О.С., Ловпаче Дж.Н. Цитокиновый скрининг при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. – 2001. – № 1. – С. 11–16.
5. Козлов В.И., Багров С.Н., Анисимова С.Ю., Осипов А.В. Непроникающая глубокая склерлимбэктомия с коллагеном // Офтальмохирургия. – 1989. – № 3. – С. 44–46.
6. Мулдашев Э.Р., Корнилаева Г.Г., Галимова Э.В. и др. Профилактика рубцевания послеоперационной зоны губчатым биоматериалом «Аллоплант» при хирургическом лечении первичной глаукомы // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2004. – С. 41–42.
7. Мулдашев Э.Р., Корнилаева Г.Г., Полякова Е.Ю. и др. Хирургическое лечение врожденной глаукомы с использованием биоматериала «Аллоплант» // Вестн Оренбургского гос. ун-та. – 2004. – С. 56–57.
8. Чеглаков Ю.А., Чеглаков В.Ю. Эффективность глубокой склерэктомии с применением биодеструктурирующего гелеобразного дренажа, оснащенного гликозаминогликанами и дексазоном // Проблемы офтальмологии: итоги и перспективы развития: Сб. научн. трудов – Уфа, 2001. – С. 370–373.
9. Chiou A., Mermoud A., Hediguer S. et al. Ultrasound biomicroscopy of eyes undergoing deep sclerectomy with collagen implant // Brit. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 80, N 6. – P. 541–544.
10. Li M. Nonperforatin trabekular surgery with reticulated hyaluronik acid implant // Chung-Hua-Yen-Ko-Tsa-Chin. – 2001. – Vol. 37, N 11. – P. 404–408.
11. Mermoud A., Schnyder C., Sikenberg M. et al. Comperison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma // J. Cataract. Refract. Surg. – 1999. – Vol. 25, N 3. – P. 323–331.

Механизмы геропротекторного действия пептидов

*В.Х. Хавинсон – член-корреспондент РАМН,
директор Санкт-Петербургского института биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН*

Увеличение периода активной жизни человека – основная задача геронтологии и современной профилактической медицины. В связи с этим крайне актуальны разработка и оценка эффективности геропротекторных средств. Результаты изучения механизмов действия пептидов свидетельствуют, что именно соединения этого класса наиболее полно отвечают указанным требованиям.

В результате многолетних экспериментов, проведенных в Институте, установлено, что введение пептидов тимуса и эпифиза мышам и крысам различных линий способствовало достоверному увеличению средней продолжительности их жизни на 30–40 % и подавлению роста спонтанных, индуцированных и перевиваемых опухолей у этих животных по сравнению с контрольными. Применение пептидов у мышей и крыс приводило к восстановлению уровня мелатонина, ферментов антиоксидантной защиты и нормализации содержания отдельных компонентов дыхательной цепи митохондрий. Введение пептидов эпифиза старым обезьянам способствовало достоверному восстановлению содержания мелатонина, кортизола и глюкозы в крови до уровня этих показателей у молодых животных. При изучении механизма действия пептидов установлена их тканеспецифическая активность, которая выражалась в стимуляции роста клеток в органотипических культурах, а также синтеза белка в клетках молодых и старых животных.

Обработка различными пептидами полипотентных клеток эктодермы ранней гастролы лабораторной лягушки привела к индукции дифференцировки различных тканей, которая зависела от структуры использованного пептида. Так, введение пептидов сетчатки в гастролу обусловило появление пигментного эпителия и развитие сетчатки, в то время как другие пептиды такой активностью не обладали.

При введении пептидов мышам установлено специфическое регулирующее влияние на экспрессию определенных генов. Так, из изученных 15 247 генов миокарда и 16 897 генов головного мозга только 0,1–1,7 % реагировали в виде повышения, или снижения уровня экспрессии на воздействие пептидов. Введение пептидов трансгенным мышам способствовало достоверному подавлению в 2–4 раза экспрессии гена рака молочной железы HER-2/неу, что коррелировало с уменьшением размеров аденокарциномы. Применение пептидов у мышей и крыс повышало экспрессию генов IL-2 и *c-fos* в лимфоцитах и различных структурах гипоталамуса, что во многом обуславливает иммуномодулирующие, онкомодифицирующие и стресспротекторные свойства этих веществ. Следует также отметить, что введение пептида эпифиза мышам с ускоренным старением приводило к достоверному снижению частоты хромосомных aberrаций. Внесение пептидов в культуру лимфоцитов лиц старческого возраста вызывало деконденсацию плотноупакованных

фибрилл хроматина, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов, репрессированных в результате конденсации эухроматиновых районов при старении. Обработка фибробластов человека пептидом эпифиза способствовала индукции теломеразной активности и увеличению средней длины теломер в 2,5 раза по сравнению с показателями в контрольной группе, что привело к увеличению числа делений клеток на 42,5 %, т.е. преодолению лимита Хейфлика.

Изучение влияния пептидов на экспрессию генов и синтез ДНК в различных экспериментальных моделях позволило предположить, что короткие пептиды являются активаторами и агонистами факторов транскрипции, причём первичным, стартовым сигналом для связывания фактора транскрипции с промотором является комплементарное сайтспецифическое связывание пептида в большой канавке ДНК. В экспериментах установлено комплексобразование тетрапептида с двойной спиралью ДНК, сопровождающийся гиперхромным эффектом, что свидетельствует о локальном разделении цепей двойной спирали, следствием чего является запуск механизма синтеза белка в клетках.

Применение пептидных препаратов тимуса и эпифиза у пациентов пожилого и старческого возраста приводило к восстановлению уровня мелатонина, показателей антиоксидантной защиты, функций иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, а также мозга, что сопровождалось снижением смертности среди этих больных в 2 раза в течение наблюдаемого периода (6–8 лет).

Коллективом Института разработаны, изучены и внедрены в промышленное производство 6 геропротекторных пептидных лекарств.

венных препаратов (тималин, тимоген, эпителиамин, простатин, кортексин, ретиаламин) и 17 видов биорегуляторов клеточного метаболизма. В настоящее время синтезировано и изучается более 50 пептидов, обладающих высокой биологической активностью и замедляющих процессы старения.

Расширение представлений о молекулярно-генетических механизмах действия пептидов свидетельствует о перспективности применения пептидных биорегу-

ляторов для профилактики ускоренного старения и возрастной патологии. Следует отметить, что количество лиц пожилого и старческого возраста в стране составляет примерно 30 млн, а лиц трудоспособного возраста, старше 40 лет, работающих в условиях различных неблагоприятных воздействий, – примерно 20 млн.

Учитывая изложенное, считаем целесообразным разработать «Программу продления активного

профессионального долголетия населения России и профилактики возрастной патологии», что соответствует положениям Мадридского международного плана действий, принятого на II Всемирной ассамблее по старению в 2002 г., на которой представители 159 стран отметили в тексте Политической декларации значение научных исследований как важного инструмента для разработки политики и программ в области старения.

Новые технологии в хирургической онкогепатологии: разработка и практическое применение

Ю.И.Патютко, профессор

После выступления на заседании бюро ОКМ в мае 2003 г. деятельность отделения значительно активизировалась. Если с 1990 г. по май 2003 г. произведено 462 резекции печени, то за последние 2,5 года – 250, т.е. число операций достигло 100 в год.

Новые методики и технологии лечения больных со злокачественными опухолями печени можно объединить в 5 групп: 1) новые подходы к определению распространенности опухолевого процесса; 2) новые технические приемы, используемые при операциях на печени; 3) применение нового оборудования при выполнении вмешательств на печени; 4) новое сочетанное локальное воздействие на печень при ее опухолевом поражении; 5) новые режимы адьювантной химиотерапии.

Благодаря достижениям молекулярной биологии стало возможным определение единичных опухолевых клеток в различных биологических субстратах. Нами проведено исследование по определению опухолевых клеток в крови у 33 больных до и после мобилизации

печени с помощью моноклональных антител к панцитокератину KL-1 и САМ 52. При этом до мобилизации печени клетки обнаружены у 32% больных, а после – у 54,5%. Следовательно, мобилизация печени способствует дополнительному выбросу опухолевых клеток в кровь.

Изучение отдаленных результатов лечения показало, что при наличии опухолевых клеток в крови прогноз значительно хуже: 2-летняя выживаемость составила лишь 45,7%, в то время как при их отсутствии она оказалась достоверно выше – 90,9%. На основании полученных данных сделано два вывода: во-первых, наличие в крови циркулирующих опухолевых клеток является дополнительным прогностическим фактором, во-вторых, необходима разработка методики оперирования, предотвращающей выброс опухолевых клеток в кровь – «no touch surgery». С этой целью с 2004 г. начата разработка такой методики, суть которой состоит в исключении манипуляций на печени до перевязки афферентных и эфферент-

ных венозных коллекторов. Оперирование с применением такой техники значительно облегчает hanging-маневр, впервые примененный нами в России. При использовании техники «no touch surgery» дополнительного выброса опухолевых клеток в кровяное русло не произошло ни в одном случае. Описанную методику применяли главным образом в случае поражения правой доли печени. При локализации опухоли в левой доле, особенно при ее массивном поражении, препятствующем обработке ворот печени, нами предложена методика, заключающаяся в том, что в самом начале операции перевязывают и пересекают левую печеночную вену. Этот маневр преследует две цели – предотвратить выброс опухолевых клеток в кровь и создать благоприятные условия для полноценной обработки ворот печени, поскольку после пересечения левой печеночной вены печень становится достаточно мобильной.

Несмотря на прогресс в хирургической онкогепатологии, до настоящего времени операции на печени являются сложными и травматичными вмешательствами, что в значительной мере ограничивает их широкое внедрение в клиническую практику даже крупных лечебных учреж-

дений. Разработка принципиально новой хирургической техники может существенно облегчить выполнение операций на печени, уменьшить до минимума объем кровопотери. Одним из таких технических средств является прибор «Habib Siler» – мощный радиочастотный генератор, который уже сравнительно давно, с 90-х годов прошлого столетия, широко применяют для термоабляции очаговых поражений печени. В данной модели предложен новый вариант рабочей части, который благодаря оригинальному устройству позволяет производить термокоагуляцию по линии резекции печени на всю толщину органа с последующим бескровным рассечением паренхимы по этой зоне обычным скальпелем. С помощью аппарата можно производить резекции печени любого объема, при этом значительно упрощается выполнение операции. Широкое внедрение данной методики позволит значительно увеличить число медицинских учреждений, в которых можно будет осуществлять хирургическое лечение опухолей печени. Конструкция аппарата позволяет использовать его и для термоабляции опухолевых очагов. Для этого нужно лишь заменить рабочую часть инструмента. В связи с этим открываются новые возможности сочетанного воздействия на печень, в частности при ее билобарном поражении. В прежние годы в такой ситуации мы производили резекцию печени (на ее обеих половинах), в настоящее время обычно выполняем стандартное вмеша-

тельство на печени на стороне большего поражения, как правило, гемигепатэктомию. На стороне меньшего поражения производим локальное воздействие – термоабляцию или криодеструкцию. Подобная тактика применена у 35 больных, 60,4% из которых живы в течение 3 лет, что свидетельствует о высокой эффективности метода.

Ранее проведенное нами исследование показало, что отдаленные результаты лечения метастазов колоректального рака печени значительно лучше при включении адьювантной химиотерапии (5-фторурацил + лейковорин). С 2003 г. начата новая программа адьювантной химиотерапии с использованием схемы FOLFOX (элоксотин, лейковорин, 5-фторурацил). В настоящее время отрабатываются режимы (внутриартериальное – системное введение препаратов) лечения и оптимальные дозы, однако уже можно говорить о достаточно высокой эффективности новой схемы. Так, если при хирургическом лечении метастазов колоректального рака 2-летняя выживаемость составила 61,4%, при использовании 5-фторурацила – 77,9%, то при применении схемы FOLFOX этот показатель составил 92,8%. Даже если проводить подобное лечение больным с неблагоприятными факторами прогноза (билобарное, множественное поражение печени, наличие внепеченочных метастазов и т.п.), то и в этом случае можно получить обнадеживающие результаты. Пока мы можем говорить только об однолетней выживаемости, которая в указанных

группах больных составила 71,65; 87,8 и 96,2%.

Помимо осуществления новых разработок, в клинике, разумеется, продолжают исследования по ранее намеченным темам (определение оптимального объема резекций, синхронные операции на первичном очаге и печени, повторные резекции печени, мультиорганные резекции).

Основной оценкой деятельности любого хирургического учреждения, а онкологического особенно, являются отдаленные результаты лечения больных. Из всех оперированных нами больных со злокачественными опухолями печени отдаленные результаты лечения изучены у 521 3-; 5-; 10-летняя выживаемость и медиана выживаемости при первичном раке печени составили 59,4; 41; 21,6% и 56,2 мес соответственно, при метастазах колоректального рака – 43,3; 35,2; 23,6% и 35,9 мес; при метастазах неколоректального рака – 51,7; 37,3; 20,9% и 40,8 мес. При всех видах поражения печени 10-летняя выживаемость превышает 20%, что, несомненно, является большим достижением.

Таким образом, в настоящее время можно утверждать, что хирургическая онкогепатология становится самостоятельным разделом клинической онкологии. Дальнейший прогресс в ее развитии обусловлен использованием комплексного подхода к проведению всех диагностических и лечебных мероприятий.

Реализация прорывных технологий в гематологии

А.И.Воробьев – академик РАМН,
директор Гематологического научного центра РАМН

ГНЦ РАМН является центром разработки молекулярных технологий и лидером в проведении многоцентровых клинических исследований, основанных на этих технологиях, в нашей стране. Современная медицина высоких технологий открыла новую эру в лечении лейкозов и других опухолевых заболеваний кроветворной ткани: определены молекулярные основы опухолевой трансформации, разработаны новые лекарственные препараты, оказывающие точечное молекулярное воздействие, изучены тонкие механизмы контроля над опухолевым клоном (гливек при хроническом миелолейкозе). Для осуществления эффективного контроля над минимальным количеством опухолевых клеток, остающихся после лечения, которые не могут быть определены никакими другими методами, кроме молекулярно-биологических, была разработана новая научная стратегия. Она основывается на принципе необходимости молекулярной диагностики гемобластов с целью дальнейшего молекулярного мониторинга и затем определения молекулярной эрадикации опухоли. Применение этой стратегии в ГНЦ РАМН при диагностике лимфатических опухолей позволило выделить новые нозологические формы, определить четкие критерии дифференцированной терапии лимфатических опухолей, создать диагностические и лечебные алгоритмы. Выживаемость больных с В-крупноклеточными и беркиттоподобными лимфомами увеличилась с 15 до 80%, больных с лимфатическими опухолями ЦНС – с 0 до 70%, с лимфомами желудка – с 30 до 90%.

Молекулярная диагностика порфирии стала основой разработ-

ки национальной программы по профилактике и лечению этого грозного заболевания.

В ГНЦ РАМН разработаны принципиально новые подходы к сопроводительной терапии гемобластов, которые позволяют временно «протезировать» утраченные в ходе агрессивной противоопухолевой терапии функции практически всех органов и систем организма больных гемобластомами (острая дыхательная недостаточность, ДВС-синдром, тромбозы и эмболии, острая почечная и печеночная недостаточность, фатальные нарушения ритма сердца, изменения психического статуса и т.д.) и дают возможность больным пережить тяжелые осложнения, что в дальнейшем отражается на общей выживаемости пациентов.

Кроме того, под научным и методическим руководством ГНЦ РАМН создана национальная научно-исследовательская кооперированная группа с привлечением к работе 39 гематологических центров России, что позволило в течение 15 лет принципиально изменить эффективность лечения острых лейкозов, депрессий кроветворения и внедрить в клиническую практику регионов метод трансплантации костного мозга:

- при острых миелоидных лейкозах долгосрочная выживаемость увеличилась с 20 до 40%;
- при остром промиелоцитарном лейкозе частота случаев выздоровления повысилась с 15 до 75%;
- разработан алгоритм оказания гематологической помощи беременным с острыми лейкозами, позволяющий выздороветь 50% больным;
- разработана программа лечения больных апластической анемией,

обеспечивающая возможность достижения 70% длительной выживаемости больных с тяжелой формой заболевания по сравнению с 45% на предыдущих этапах;

- при трансплантации аллогенного и аутологичного костного мозга летальность снизилась с 20 до 5%;
- при хроническом миелолейкозе после трансплантации аллогенного костного мозга достигается биологическое выздоровление 80% больных;
- частота выздоровления больных с лимфогранулематозом и лимфомами из группы высокого риска после трансплантации аутологичного костного мозга составляет 80%;
- разработана программа «тотальной терапии» при множественной миеломе с включением тандемной трансплантации костного мозга с последующей биологической терапией;
- разработан метод молекулярно-генетического контроля опухоли при острых лейкозах;
- создан метод индивидуализации лечения острого промиелоцитарного лейкоза на основе молекулярного мониторинга минимальной остаточной болезни;
- изучены механизмы реконституции кроветворной ткани и иммунокомпетентной системы после трансплантации аллогенного костного мозга и разработан метод лечения молекулярных рецидивов на основе трансфузии лимфоцитов донора;
- при полном владении молекулярными механизмами лейкозогенеза показания к трансплантации были существенно расширены за счет как уменьшения токсичности режимов кондиционирования (это дает возможность выполнять трансплантацию больным в возрасте до 70 лет и пациентам с тяжелой сопутствующей патологией), так и индукции управляемой реакции «трансплантат против

опухоли». Именно это последнее направление является очень перспективным, так как предполагает использование в качестве источника восстановления кроветворения гемопоэтических клеток не только полностью совместимых сиблингов, но также неродственных доноров и гаплоидентичных родственников.

В ГНЦ РАМН уже сформирована структура, которая не только осуществляет молекулярные исследования, но и обучает новым молекулярным методам диагностики и лечения. Вопрос **тиражирования** описываемых **технологий** исключительно важен для здравоохранения. **Ни в районных, ни в малых областных стационарах такую диагностику осуществить нельзя, поэтому необходимо срочно создавать межрегиональные диагностические центры**, образом которых должно стать соответствующее подразделение ГНЦ. В настоящее время в стране работает несколько групп высококвалифицированных гематологов (в Екатеринбурге, Самаре, Новосибирске), которые по результатам диагностики и лечения опухолей системы крови вполне соответствуют общемировым стандартам. Близки к выполнению диагностических и лечебных мероприятий на уровне мировых стандартов клиники Ярославля, Красноярска, Иркутска. Обязательно нужно создать такой центр

на Дальнем Востоке в Хабаровске, где для решения этой задачи имеется много кадровых и лечебно-структурных предпосылок. Немедленно можно было бы приступить к созданию высокотехнологичных гематологических центров в Екатеринбурге, Самаре и Новосибирске в виде филиалов ГНЦ РАМН. Препятствием будут бюрократические сложности ведомственного характера.

Лечебной базой этих коллективов являются областные или городские (Новосибирск) больницы. Ведущие специалисты, обеспечивающие высокотехнологичную диагностику и руководство, в частности, трансплантацией костного мозга, работают в медицинских институтах, не имеющих своей клинической базы и подчиненных Минздравсоцразвития. Статус филиалов придаст сотрудничеству прочный характер, повысит ответственность и качество методического руководства со стороны ГНЦ РАМН. Вопрос о финансировании создания таких филиалов должен решаться на уровне руководства РАМН и Правительства РФ. Примерная смета расходов должна соответствовать таковой аналогичного действующего НИИ РАМН и планируемому коечному фонду.

Институт переливания крови им. А.А. Богданова ГНЦ РАМН сосредоточил свои усилия на разработке препаратов плазмы крови. Появление активированного

VII фактора (новосевен) коренным образом изменило лечебный гемостаз. Изменилась тактика остановки кровотечений. С нормальным обеспечением VIII и IX факторами изменилась вся тактика лечения больных с гемофилиями. На основе своей технологии создан препарат IX фактора крови, а в последнее время – и VIII антигемофильного фактора. На очереди стоит задача налаживания соответствующего производства (основная аппаратура закуплена) одновременно с разработкой технологий получения антитромбина Ш, иммуноглобулинов, других препаратов плазмы крови. Расшифровка механизма развития ДВС-синдрома и введение плазмы создали условия для вылечивания полиорганной патологии любой степени тяжести.

Наше определение заражения крови (сепсиса) с введением понятия ДВС коренным образом меняет терапию и прогноз.

ГНЦ РАМН стал лидером в изучении патогенеза и создании методов коррекции акушерского ДВС-синдрома, что позволило значительно снизить летальность во время родов в Московском регионе.

Для реализации прорывных технологий в гематологии настоятельно требуются структурные изменения – создание Института молекулярной гематологии в рамках Гематологического научного центра РАМН.

Применение гемопоэтических стволовых клеток в детской онкологии

*В.Г. Поляков – член-корреспондент РАМН, профессор,
Г.Л. Менткевич – профессор*

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в детской онкологии имеет длительную историю. Тем не менее, далеко не при всех злокачествен-

ных заболеваниях у детей выработаны показания к применению данной методики. Продолжаются исследования по разработке оптимальных режимов кондициониро-

вания, методов профилактики и лечения острой и хронической болезни «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Чрезвычайно актуальны работы по выявлению точечных механизмов формирования или отсутствия феномена «трансплантат против опухоли». В практическом плане следует отметить важность выявления источника максимально возможного получения аллогенных стволовых

клеток для проведения трансплантации.

Отделение трансплантации костного мозга было создано в НИИ детской онкогематологии в 1991 г. Тогда же была произведена первая успешная трансплантация костного мозга больному во второй ремиссии острого миелобластного лейкоза. Создание этого первого в России отделения стало возможным благодаря академику РАМН Л.А.Дурнову.

Практическая целесообразность применения трансплантации стволовых клеток крови в детской онкологии определяется двумя основными факторами. В первую очередь следует отметить, что опухоли у детей в течение длительного времени сохраняют чувствительность к химиопрепаратам и эскалация их доз в несколько или десятки раз в ряде случаев позволяет добиться выздоровления ребенка. В связи с этим важное направление, разрабатываемое в отделении, – выявление спектра злокачественных заболеваний негемопоэтической природы, наблюдающихся у детей, и разработка наиболее эффективных режимов химиотерапии при них. С 1997 г. в отделении производят трансплантации больным с опухолями семейства саркомы Юинга высокого риска. Накоплен уникальный для детской онкологии опыт проведения трансплантации аутологичного костного мозга больным с данной патологией, у которых имелось метастатическое поражение легких или нерезектабельные опухоли. Бессобытийная выживаемость таких больных при сроке наблюдения 51 мес составила 62% (до 1996 г. 8%). Данный раздел исследований показывает, что не только острые лейкозы и лимфомы могут быть излечены «консервативными» методами, используемыми в онкологии. По предварительным данным, высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток крови эффективна при ретинобластоме

высокого риска (живы все 7 больных с остаточной опухолью, которым была произведена трансплантация, при сроке наблюдения более года), и рецидивах лимфогранулематоза (6 больных с ранними рецидивами данного заболевания живы и находятся в ремиссии, длительность которой превышает длительность первичной ремиссии).

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток может быть использована также при остром миелобластном лейкозе. Бессобытийная выживаемость 15 больных, которым трансплантацию производили в период второй ремиссии заболевания или при выявлении у них неблагоприятных прогностических факторов, составила 44%.

Вторым фактором, определяющим интерес к проблеме, является изучение феномена «трансплантат против опухоли», который отмечен при проведении трансплантации аллогенного костного мозга. За последние десятилетия доказана эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при лечении больных с гематологическими злокачественными новообразованиями из групп высокого риска. Опираясь на накопленный опыт, врачи-онкологи предпринимают попытки использовать эффект «трансплантат против опухоли» при лечении больных с солидными опухолями. Успех трансплантации аллогенных стволовых клеток во многом зависит от степени совместимости пары реципиент–донор по HLA-антигенам. К сожалению, только 25–30% кандидатов на трансплантацию имеют родственного совместимого донора. Использование в качестве источника гемопоэтических клеток альтернативного, родственного частично совместимого (гаплоидентичного) донора позволяет полнее удовлетворить потребности в трансплантациях, уменьшить продолжительность поиска доноров и

стоимость процедуры. Однако при такой трансплантации высок риск отторжения трансплантата и развития тяжелой РТПХ – 10 и 80% соответственно. С целью снижения частоты возникновения тяжелых осложнений используют различные методы деплеции Т-лимфоцитов, что позволяет в ряде случаев не использовать иммуносупрессивную терапию посттрансплантации. Однако деплеция иммунокомпетентных клеток имеет недостатки. Высокая стоимость, использование специального оборудования, частое развитие реакций отторжения трансплантата, рецидивов заболевания, инфекций, особенно вирусных, и вторичных опухолей обуславливают необходимость разработки новых подходов к решению проблемы подбора донора.

После того как была продемонстрирована ведущая роль иммунологических эффектов, сопровождающих трансплантацию аллогенного костного мозга, в клинической практике начали широко применять различные режимы кондиционирования со сниженной токсичностью и интенсивностью. Использование этих режимов позволяет снизить раннюю посттрансплантационную летальность и токсичность без негативного влияния на количество рецидивов, частоту развития РТПХ и общую выживаемость.

В отделении разрабатывается методика проведения трансплантаций костного мозга от гаплоидентичных доноров на фоне применения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью без деплеции иммунокомпетентных клеток у детей с онкологическими заболеваниями. Данный подход, по нашему мнению, позволяет находить донора в 100% случаев и использовать эффект «трансплантат против опухоли», опираясь не только на Т-лимфоциты, но и на НК-клетки. Развитие данного метода позволяет получить значительную эконо-

мическую выгоду в связи с отказом от дорогостоящих методов деплеции Т-лимфоцитов и сокращением расходов на создание и содержание регистра доноров. Целью данного исследования было показать возможность восстановления донорского кроветворения, оценить риск развития тяжелой РТПХ и наличие противоопухолевого эффекта трансплантата от частично совместимого донора.

Критериями включения в данное исследование служили: наличие у больного онкологического заболевания высокого риска и/или абсолютных показаний к проведению трансплантации аллогенных стволовых клеток; ожидаемая продолжительность жизни не более 3 мес; отсутствие совместимого родственного донора. В исследование включены 24 больных с заболеваниями крайне высокого риска, средний возраст которых составил 11 (2–18) лет. У 14 больных первично диагностированы опухоли системы кроветворения: острый миелобластный лейкоз у 4 больных, хронический миелоцитарный лейкоз у 4, лимфома у 2, миеломоноцитарный лейкоз у 3 и ОЛЛ у 1 больного. Десяти больным трансплантация проведена по поводу солидных опухолей: 4 больным с саркомой Юинга (3 после трансплантации аутологичных стволовых клеток), одному больному с диссеминированной меланомой и 5 с нейробластомой.

Родителей, больного и сиблингов типировали на совместимость по I классу HLA (A и B) серологически, по II классу HLA (DR) методом высокого разрешения. При выборе родственного частично совместимого донора ведущую роль играла степень совместимости по II классу HLA. При одинаковой степени несовместимости предпочтение отдавали матери больного.

Использовали два режима кондиционирования со сниженной интенсивностью. В 16 случаях применили режим кондициониро-

вания, включающий бусульфан по 4 мг/кг в день, дни -7, -6 (8 мг/кг на курс); флударабин по 30 мг/м² в день, дни с -6 по -1 (180 мг/м² на курс) и антитимочитарный глобулин (атгам®) по 10 мг/кг в день, дни -5, -3, -1 и +1 (40 мг/кг на курс). В 5 случаях бусульфан был заменен на треосульфат (овостат®) в дозе от 7500 мг/м² в день, дни с -4 по -2 (22500 мг/м² на курс) у 1 больного до 10000 мг/м² в день (30000 мг/м² на курс) у 4 больных. После трансплантации больных не переводили в палату с ламинарным потоком воздуха и полностью стерильный режим не назначали. С -7-го дня проводили профилактику цитомегаловирусной инфекции в серопозитивных парах ганцикловиром и герпес-вирусной инфекции в серонегативных парах ацикловиром, кишечную деконтаминацию, профилактику веноокклюзионной болезни. Г-КСФ назначали со дня 0 внутривенно всем больным. Внутривенные трансфузии иммуноглобулина проводили с +30-го ежемесячно до д+100. Осуществляли также трансфузии облученной эритроцитарной массы и тромбоконцентрата, приготовленного на «Cobe Spectra LRS turbo» с содержанием лейкоцитов менее 1·10⁶/л.

При раздельном анализе групп больных с солидными опухолями и лейкозами/лимфомами в последней группе безрецидивная, бессобытийная и общая выживаемость составила 61,9; 42,9 и 64,3% при среднем сроке наблюдения 34; 26 и 34,1 мес соответственно.

Высокая вероятность отторжения трансплантата и развития тяжелой РТПХ является серьезным ограничивающим фактором при решении вопроса о возможности аллогенной трансплантации костного мозга от родственных частично совместимых доноров. В проведенном нами исследовании у всех больных отмечено раннее стабильное восстановление крове-

творения и полный донорский химеризм независимо от степени совместимости по HLA. Риск развития острой РТПХ выше II степени выраженности составил 25%, что сравнимо с риском при проведении совместимых трансплантаций от неродственных совместимых доноров из регистра. Частота развития острой РТПХ была ниже ожидаемой, учитывая, что среднее количество CD3⁺-клеток в трансплантате составило 4,6·10⁸/кг. Мы не проводили деплецию иммунокомпетентных клеток, в связи с тем что эта процедура не только повышает риск отторжения трансплантата и существенно замедляет восстановление иммунитета реципиента, но также может привести к снижению противоопухолевого эффекта. К тому же стоимость выполнения процедуры деплеции Т-лимфоцитов на сорбционной колонке или с использованием моноклональных антител чрезвычайно высока, а само оборудование и расходные материалы не лицензированы для использования в РФ. За последние годы опубликованы сообщения об альтернативных эффективных способах обработки трансплантата. К ним относится инкубация трансплантата со стероидами и винкристином с целью уменьшения функциональной активности Т-лимфоцитов донора.

Сообщения о существовании фетоматеринского микрохимеризма позволяют глубже понять феномен толерантности при проведении трансплантации костного мозга от родственного частично совместимого донора. Данные van Rood и соавт. и анализ результатов трансплантаций костного мозга из японского регистра свидетельствуют о достоверном уменьшении частоты развития хронической РТПХ в тех случаях, когда донорами служили матери пациентов, по сравнению с таковой при трансплантации от прочих родственных доноров, даже без проведения Т-клеточной деп-

леции. При наличии в парах фетоматеринского микрохимеризма также снижались частота и интенсивность острой РТПХ. Значительное преобладание в нашем наблюдении матерей пациентов в качестве доноров стволовых клеток (86%) положительно коррелирует с низкой частотой развития острой РТПХ и отсутствием отторжения трансплантата.

При данном типе трансплантаций отмечены эффективность и умеренная токсичность режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью. Посттрансплантационная летальность составила 11,3% при продолжительности наблюдения 12 мес. Восстановление донорского кроветворения наблюдалось у всех больных, несмотря на относительно небольшое содержание $CD34^+$ -клеток — 6,3

(2,0–12,4)·10⁶/кг. Высокий уровень безрецидивной и общей выживаемости онкогематологических больных не был компрометирован сниженной интенсивностью кондиционирования и составил 61,9 и 64,3% соответственно. Следует отметить, что все больные в проведенном нами исследовании относились к группе крайне высокого риска со средней ожидаемой продолжительностью жизни не более 3 мес или к группе пациентов, которым только трансплантация аллогенных стволовых клеток предоставляет шансы на выздоровление.

Таким образом, трансплантация стволовых клеток от родственных частично совместимых доноров на фоне применения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью является

перспективным направлением в лечении больных с опухолями, резистентными к химиотерапии, позволяющим не только восстановить гемопоэз и добиться 100% донорского химеризма, но и реализовать в некоторых случаях эффект «трансплантат против опухоли», обеспечив тем самым длительную ремиссию заболевания.

В заключение следует отметить, что широкое применение гематопоэтических стволовых клеток в детской онкологии часто сдерживается экспериментальным характером исследований, необходимостью фундаментального обеспечения процесса, а также отсутствием положения об отделе такого рода в номенклатуре Минздравсоцразвития РФ.

План научно-организационных мероприятий Российской академии медицинских наук на 2-е полугодие 2006 года

Июль

Конференция

III Международная конференция «Геномика, протеомика и биоинформатика для медицины»*

г. Новосибирск
НИИ биомедицинской химии
им. В.Н. Ореховича РАМН
119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10,
тел.: (095) 246-69-80,
факс: (095) 245-08-57,
e-mail: inst bvh@msk.su

Научно-практическая конференция по безопасности гематологической трансплантологии*

г. Шимкент
Научно-исследовательский испытательный комплекс хирургии крови РАМН
142100, г. Подольск, Московская обл., ул. Кирова, 38,
тел.: (8-27) 54-58-62, 54-58-98,
Южно-Казахстанский центр крови

Школа

Учебный курс ESTRO — МАгАтЭ по медицинской физике*

г. Москва
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24,
тел.: (095) 324-15-04

Август

Конференция

VI Ежегодная межрегиональная конференция по проблемам сосудистой хирургии «Современное

* С участием иностранных специалистов.

состояние сосудистой хирургии Урала, Сибири и Дальнего Востока»

г. Челябинск
Южно-Уральский научный центр РАМН,
Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Минздравсоцразвития России
454021, г. Челябинск, пр-т Победы, 287,
тел.: (351) 741-24-63,
факс: (351) 741-44-60

XXIX Международная научная конференция по зрительному восприятию (ЕСVP)*

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
194044, г. Санкт-Петербург
ул. Лебедева, 6,
тел.: (812) 329-71-86

Сентябрь

Съезд

X Съезд анестезиологов Российской Федерации

г. Москва
Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер. 2,
тел.: (095) 248-07-03

IV Съезд онкологов стран СНГ*

г. Баку
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24,
тел.: (095) 324-15-04,
Ассоциация директоров онкологических и радиологических институтов стран СНГ

Конференция

Российско-итальянская конференция «Актуальные вопросы современных вирусных инфекций»*

г. Архангельск

Северо-Западное отделение РАМН, Северный государственный медицинский университет, Российско-итальянский Центр «Инфекционные заболевания» при ГУ НИИ гриппа РАМН
197376, г. Санкт-Петербург ул. проф. Попова, 15/17,
тел./факс: (812) 234-27-23, 234-45-73

Научно-практическая конференция «Психическое здоровье населения Сибири и Дальнего Востока»*

г. Томск
НИИ психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор,
тел.: (3822) 72-43-79, 72-43-97,
факс: (3822) 72-44-25,
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

IV Региональная конференция «Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике»

г. Томск
НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111-а,
тел.: (3822) 55-82-98, 55-60-18,
e-mail: nuclear@cardio.tsu.ru
www.cardio.tsu.ru
Сибирский государственный медицинский университет

Всероссийская научно-практическая конференция «Некоронарные заболевания миокарда: диагностика, лечение, проблемы профилактики»*

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России,
194156, г. Санкт-Петербург
пр-т Пархоменко, 15,
тел.: (812) 708-39-75

Всероссийская конференция «Здоровый ребенок»

г. Томск
Институт педиатрии и репродукции человека Научного центра медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16,
тел./факс: (3952) 20-76-36, 29-00-15,
Минздравсоцразвития России, НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии
Томского научного центра Сибирского отделения РАМН

«Новые фармакологические и эндокринологические подходы к терапии гормонами и антигормонами»*

г. Москва
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
117815, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4,
тел.: (095) 438-85-40, 438-85-27

«Физико-технические проблемы гарантии качества лучевой терапии»

г. Обнинск
Медицинский радиологический научный центр РАМН
249036, Калужская обл., г. Обнинск,
ул. Королева, 4,
тел.: (08439) 9-30-19,
тел./факс: (08439) 4-11-99,
(095) 956-14-40

III Российская конференция «Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера»*

г. Новосибирск
Сибирское отделение РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2,
тел.: (383) 332-31-83,
факс: (383) 332-43-39, 332-48-91,
e-mail: soramn@soramn.ru
konenkov@soramn.ru
Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
630559, пос. Кольцово, Новосибирская обл.,
тел.: (383) 336-60-10, 336-73-27,
факс (383) 336-74-09
e-mail: vector@vector.nsc.ru
netesov@vector.nsc.ru

Всероссийская научно-практическая конференция «Стандартизация медицинских технологий, реабилитация в ангиологии и сосудистой хирургии»

г. Новокузнецк
Филиал Сибирского отделения РАМН
«Кузбасский научный центр»
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6,
тел./факс: (3842) 64-33-08, 34-15-50,
e-mail: barbarash@cardio.kem.ru

ФГУ «ННПЦ МСЭ и РИ Росздрава»
654055, г. Новокузнецк, ул. Малая, 7
Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов,
113811, г. Москва,
ул. Б. Серпуховская, 27

Научно-практическая конференция «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом»

г. Уфа
Башкирский научный центр РАМН
450077, г. Уфа, ул. Кирова, 5,
тел.: (8-347-2) 23-35-40,
тел./факс: 23-58-89

«Актуальные проблемы офтальмологии»

г. Москва
НИИ глазных болезней РАМН
119021, г. Москва, ул. Росолимо, 11,
тел.: (095) 248-01-25

Научно-практическая конференция «Окружающая среда и репродуктивное здоровье»

г. Владивосток
НИИ педиатрии и репродукции человека Научного центра медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, Дальневосточный филиал Научного центра медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16,
тел./факс: (3952) 20-76-36,
e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН
1999034, г. Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3,
тел.: (812) 328-14-02,
факс: (812) 328-23-61

II Всероссийская научно-практическая конференция «Многопрофильная больница: проблемы и решения»

г. Ленинск-Кузнецкий
Филиал Сибирского отделения РАМН
«Кузбасский научный центр»,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6,
тел./факс: (3842) 64-33-08, 34-15-50,
e-mail: barbarash@cardio.kem.ru
«Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров»
652509, г. Ленинск-Кузнецкий, Микрорайон 7,
тел.: (38456) 3-07-50, 3-40-00,
факс: (38456) 3-07-50,
e-mail: info@gnkc.lnk.kuzbass.net
zbass.net conf@gnkc.lnk.kuzbass.net

«Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии»

г. Пермь
Пермский научный центр РАМН и Администрации Пермской области
614000, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39,
тел.: (3422) 36-42-47,
факс: 36-44-73,
e-mail: rector@psma.ru

Российская научная конференция «Перфторуглеродные соединения в экспериментальной и клинической практике»

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
194044, г. Санкт-Петербург
ул. Лебедева, 6,
тел.: (812) 542-57-45

Симпозиум

IX Симпозиум «Современные методы инструментальной диагностики»*

г. Москва
Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2,
тел.: (095) 248-15-54,
факс: (095) 245-23-46

Симпозиум российско-немецкого общества анестезиологов и реаниматологов «Достижения современной анестезиологии и интенсивной терапии»*

г. Москва
Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2,
тел.: (095) 248-07-03

«Современные проблемы геронтопсихиатрии»

г. Москва
Научный центр психического здоровья РАМН
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34
тел.: (095) 117-70-01, 117-61-74

Школа-семинар

«Внедрение требований ГОСТа Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» в контроль качества компонентов и препаратов крови

г. Москва
Гематологический научный центр
125167, г. Москва,
Новый Зыковский пр., 4а,
тел.: (095) 212-85-72, 212-62-92

Круглый стол

«Новые направления использования приматов

в медико-биологических исследованиях»

г. Сочи — г. Москва
НИИ медицинской приматологии РАМН
354376, г. Сочи, Адлер-Веселое -1,
г. Москва
Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН,
123007, г. Москва,
Хорошевское шоссе, 76-а,
тел.: (095) 195-20-63

Пленум**Пленум Правления Ассоциации колопроктологов России»
Актуальные проблемы колопроктологии»**

г. Улан-Удэ
Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН
664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100,
тел.: (3952) 38-53-31, 29-03-39,
факс: (3952) 46-95-66,
e-mail: olenkina_tv@surgery.eastcomm.ru, ars-nataliya@yandex.ru
Ассоциация колопроктологов России, Государственный научный центр колопроктологии Минздрава России,
Минздрав Республики Бурятия

Чтения**Давиденковские чтения**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН,
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава России
191015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кировная, 41,
тел.: (812) 272-65-73

Октябрь**Конгресс****IX Всероссийский конгресс «Детское питание — здоровье будущей России»***

г. Москва
НИИ питания
109240, г. Москва,
Устьинский проезд, 2/14
тел. (095) 298-18-57

V Конгресс «Профессия и здоровье»*

г. Москва
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31,
тел.: (095) 365-02-09,
факс: (095) 366-05-83,
Международный Центр телемедицины,
115446, г. Москва, а/я 86,

тел./факс: (095) 780-77-81, 118-83-66,
118-61-10
e-mail: congress@telemedcare.ru

V Всероссийский конгресс эндокринологов*

г. Москва
Эндокринологический научный центр РАМН
117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11,
тел.: (095) 124-62-03, 129-01-24

Форум**УИИ Всероссийский научный форум «Мать и Дитя»**

г. Москва,
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
117815, г. Москва, ул. Опарина, 4,
тел.: (095) 438-40-68,
тел./факс: (095) 438-13-42, 438-77-00,
факс: (095) 438-20-88

Съезд***II Всероссийский съезд врачей-профпатологов***

г. Ростов-на-Дону
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31,
тел.: (095) 365-02-09, 365-46-03,
факс: (095) 366-05-83,
E-mail: izmerov@rinet.ru
nkio@ixv.comcoг.ru
Минздрав Ростовской обл.

XII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов*

г. Москва
Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135,
тел.: (095) 414-77-34,
факс: (095) 414-76-68

Конференция**«Применение полупроводниковых лазеров в медицине»**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России
197022, филиал № 1, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6/8,
тел.: (812) 499-70-35

«Экология человека, гигиена и медицина окружающей среды на рубеже веков: состояние и перспективы развития» (к 75-летию НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина)*

г. Москва
ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН
119992, г. Москва,

ул. Погодинская, д. 10/15, стр. 1,
тел.: (095) 246-35-94,
факс: (095) 245-03-14, 247-04-28
E-mail: sysin@elnet.msk.ru

II Международная конференция «Альтернативные методы реваскуляризации миокарда»*

г. Москва
Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135,
тел.: (095) 414-77-34,
факс: (095) 414-76-68

«Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных хроническим остеомиелитом, синдромом диабетической стопы и трофическими язвами венозной этиологии»

г. Москва
Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН
ул. Б.Серпуховская, 27,
тел.: (095) 236-65-65,
факс: (095) 237-08-14,
e-mail:berd@ixv.comcoг.ru

«Клиническая эффективность применения компонентов и препаратов крови»

г. Москва
Гематологический научный центр
125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4а,
тел.: (095) 212-85-72, 212-62-92

«Актуальные вопросы герниопластики»

г. Москва
Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2,
тел.: (095) 248-13-00,
факс: (095) 246-89-88

Научно-практическая конференция «Эргономика трудового процесса»

г. Москва
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31,
тел.: (095) 365-02-09,
факс: (095) 366-05-83
E-mail: izmerov@rinet.ru
nkio@ixv.comcoг.ru
Государственный НИИ военной медицины Минобороны России
127083, г. Москва, Петровско-Разумовская аллея, 12 А,
тел.: (095) 214-63-14,
Международный центр телемедицины
115446, г. Москва, а/я 86,
тел./факс: (095) 780-77-81, 118-83-66,
118-61-10
e-mail: congress@telemedcare.ru

**Всероссийская конференция
«Фармакотерапия в педиатрии»**

г. Москва
Научный центр здоровья детей РАМН
117330, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62,
тел.: (095) 134-13-08,
Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научно-практическая конференция
ревматологов Южного
Федерального округа РФ «
Актуальные проблемы
ревматологии»**

г. Пятигорск
НИИ клинической и экспериментальной
ревматологии РАМН
400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76,
тел.: (8442) 35-56-48,
факс: (8442) 93-42-11,
Правление Ассоциации ревматологов
Южного Федерального округа РФ

**«Структурно-функциональные
и нейрохимические закономерности
асимметрии и пластичности мозга»**

г. Москва
НИИ мозга РАМН
105064, г. Москва, пер. Обуха, 5,
тел.: (095) 917-36-48

**«Медико-биологические аспекты
мультифакторной патологии»**

г. Курск
Центрально-Черноземный научный центр
РАМН
305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3,
тел.: (0712) 22-556-12, 56-54-81

**«Инновационные технологии
вонкологической службе
Уральского Федерального округа»**

г. Челябинск
НИИ клинической и радиационной онкологии Южно-Уральского научного центра РАМН
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42,
тел.: (351) 232-78-77,
факс: (351) 23278-78-79,
E-mail: gos_chel@mail.ru
Челябинский областной онкологический диспансер

**Научно-практическая конференция
«Новые технологии в травматологии
и ортопедии (Травматология
и ортопедия на рубеже веков)»***

г. Иркутск
Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН
664079, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100,
тел.: (3952) 29-03-36, 29-03-39,

тел./факс: (3952) 38-53-31,
e-mail: arleon@rol.ru
ars-naialiya@yandex.ru

**Научно-практическая конференция
«Актуальные проблемы охраны
здоровья женщин и детей
на современном этапе»**

г. Хабаровск
Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН — НИИ охраны материнства и детства
680022, г. Хабаровск,
ул. Воронежская, 49, корп. 1,
тел.: (4212) 35-65-91,
тел./факс: (4212) 35-63-35,
e-mail: zdorovyve@mail.redcom.ru

**«Актуальные проблемы
термической травмы» (к 60-летию
Ожогового центра Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе)**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН,
Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
192242, г. Санкт-Петербург,
ул. Будапештская, 3,
тел.: (812) 774-86-75

**Российская научная конференция
«Военно-полевая хирургия
и хирургия повреждений:
проблемы и перспективы развития»**

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург,
ул. Лебедева, 6,
тел.: (812) 248-33-54

Юбилейная конференция «Метаболический синдром у женщин»*

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН,
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава России,
191015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41,
тел.: (812) 272-52-06

**Научно-практическая конференция
по гемоагрегатологии**

г. Подольск
Научно-исследовательский испытательный комплекс хирургии крови РАМН
142100, г. Подольск, Московская обл.
ул. Кирова, 38,
тел.: (8-27) 54-58-62, 54-58-98,
Подольская центральная клиническая больница

Симпозиум

**II Международный
эмбриологический симпозиум
«Югра-Эмбрио-2006. Закономерности эмбриональных морфогенезов у человека и позвоночных животных»***

г. Ханты-Мансийск
Южно-Уральский научный центр РАМН,
Ханты-Мансийский филиал Южно-Уральского научного центра РАМН,
Ханты-Мансийский государственный медицинский институт Минздрава России
628011, г. Ханты-Мансийск,
ул. Разина, 73,
тел./факс: (34671) 2-45-88

**V Всероссийский симпозиум
по проблеме боевого стресса**

г. Москва
НИИ медицины труда РАМН
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31,
тел.: (095) 365-02-09,
факс: (095) 366-05-83,
Государственный НИИИ военной медицины Минобороны России,
127083, г. Москва, Петровско-Разумовская аллея, 12 А,
тел.: (095) 214-63-14

Симпозиум

**«Особенности различных форм
острого повреждения легких»**

г. Москва
НИИ общей реаниматологии РАМН
107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2,
т/факс: (095) 209-96-77,
E-mail: niiorgramn@mediann.ru

Сессия

**Юбилейная сессия «Современные
проблемы терапии»**

г. Новосибирск
НИИ терапии Сибирского отделения РАМН
6300089, г. Новосибирск,
ул. Б. Богаткова, 175/1,
тел.: (383) 211-75-03,
тел./факс: (383) 264-25-16,
e-mail: rootnii@online.nsk.su

Школа

**Школа для медицинских
работников и специалистов
«Фундаментальные и прикладные
аспекты применения
нелекарственных оздоровительных
средств»**

г. Москва
НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8,
тел.: (095) 412-01-13, 412-15-57, 414-50-41,
факс: (095) 415-95-94,
e-mail: office@inat.ru

*Школа-семинар***VIII Всероссийская школа-семинар «Клиническая электрофизиология, интервенционная и хирургическая аритмология»***

г. Москва
 Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135,
 тел.: (095) 414-77-34, 414-77-84,
 факс: (095) 414-76-68

«Внедрение стандартных методов лечения (клинических протоколов) в трансфизиологическую практику»

г. Москва
 Гематологический научный центр РАМН
 125167, г. Москва,
 Новый Зыковский пр., 4а,
 тел.: (095) 212-85-72, 212-62-92

*Семинар***«Актуальные вопросы морфологической диагностики и прогнозирования течения злокачественных новообразований»**

г. Томск
 НИИ онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
 634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1,
 тел.: (3822) 41-80-71,
 факс: (3822) 41-80-60,
 e-mail: oncology@info.tsu.ru

*Чтения***Хлопинские чтения, посвященные 100-летию кафедры медицинской экологии им. Г.В. Хлопина**

г. Санкт-Петербург
 Северо-Западное отделение РАМН,
 Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава России
 191015, г. Санкт-Петербург,
 ул. Кировная, 41,
 тел.: (812) 275-18-57

*Круглый стол***«Ранний период травматической болезни»**

г. Санкт-Петербург
 Северо-Западное отделение РАМН,
 Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава России
 191015, г. Санкт-Петербург,
 ул. Кировная, 41,
 тел.: (812) 774-86-75,
 НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Ноябрь*Конгресс***X Российский онкологический конгресс***

г. Москва
 Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН
 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24,
 тел.: (095) 324-26-60, 324-98-44

XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания

г. Санкт-Петербург
 Северо-Западное отделение РАМН, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
 197022, филиал № 1, г. Санкт-Петербург,
 ул. Льва Толстого, 6/8,
 тел.: (812) 234-54-51

*Съезд***Всероссийский съезд врачей физиотерапевтов**

г. Санкт-Петербург
 Северо-Западное отделение РАМН,
 Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава России
 191015, г. Санкт-Петербург,
 ул. Кировная, 41,
 тел.: (812) 555-08-48

II Съезд военных врачей медико-профилактического профиля Вооруженных Сил Российской Федерации

г. Санкт-Петербург
 Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6,
 тел.: (812) 329-71-77

*Конференция***«Актуальные аспекты жизнедеятельности человека на Севере»***

г. Архангельск
 Северный Научный центр Северо-Западного отделения РАМН
 163061, г. Архангельск,
 Троицкий пр-т, 51,
 тел.: (8182) 28-57-91,
 факс: (8182) 28-65-95,
 e-mail: info@nsmu.ru
 Северный государственный медицинский университет

«Врачебно-санитарное дело в городах России: история и современность»*

г. Москва
 Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья РАМН

103064, г. Москва,
 ул. Воронцово поле, 12,
 тел.: (095) 917-48-86,
 факс: (095) 916-03-98

«Перспективы фундаментальной геронтологии»

г. Санкт-Петербург
 Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН
 197110, г. Санкт-Петербург,
 пр-т Динамо, 3,
 тел.: (812) 230-68-86,
 факс: (812) 230-00-49,
 e-mail: ibg@gerontology.ru

Научно-практическая конференция «Роль воспаления в развитии ревматических заболеваний»

г. Москва
 Институт ревматологии РАМН
 115522, г. Москва,
 Каширское шоссе, 34-А,
 тел.: (095) 114-44-90,-86,
 факс: (095) 114-44-68

Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному дню больного сахарным диабетом

г. Москва
 Эндокринологический научный центр РАМН
 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11,
 тел.: (095) 124-62-03, 129-01-24

«Медицина и здоровье»

г. Пермь
 Пермский научный центр РАМН и Администрации Пермской области
 614000, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39,
 тел.: (3422) 36-42-47,
 факс: 36-44-73,
 e-mail: rector@psma.ru

«Внедрение идеологии GMP в практическую деятельность учреждений Службы крови»

г. Москва
 Гематологический научный центр
 125167, г. Москва,
 Новый Зыковский пр., 4а,
 тел.: (095) 212-85-72, 212-62-92

Всероссийская конференция «Реаниматология — наука о критических состояниях» (к 70-летию НИИ общей реаниматологии)*

г. Москва
 НИИ общей реаниматологии РАМН
 107031, г. Москва,
 ул. Петровка, 25, стр. 2,
 т/факс: (095) 209-96-77
 E-mail: niioramn@mediann.ru

«Опыт интеграции научных исследований НИИ-ВУЗ-клиника»

г. Москва
Отделение медико-биологических наук
РАМН, НИИ нормальной физиологии им.
П.К. Анохина РАМН
125009, г. Москва, ул. Моховая, 6, стр. 4,
тел.: (095) 203-66-70,
факс: (095) 203-54-32.

«Биомедицина и биомоделирование»

г. Москва
Научный центр биомедицинских технологий РАМН
125064, г. Москва, М.Казенный пер., 5,
стр. 1,
тел.: (095) 917-32-17,
факс: (095) 917-35-14

Всероссийская научно-практическая конференция «Новые технологии в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний»

г. Тюмень
Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН, Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России,
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54,
тел.: (3452) 20-21-91,
факс: (3452) 20-62-00,
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России,
101990, г. Москва,
Петроверигский пер., 10,
тел.: (095) 928-57-52

Межрегиональная научно-практическая конференция «Состояние и перспективы развития детской кардиохирургии в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах»

г. Владивосток
Дальневосточный филиал Научного центра медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН
690000, г. Владивосток,
ул. Уборевича, 30/37,
тел.: (4232) 43-80-96,
факс: (4232) 43-81-35,
e-mail: kkomd@mail.primorye.ru
Владивостокский филиал НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
690000, г. Владивосток,
ул. Алеутская, 57,
тел.: (4232) 43-75-94, 42-35-00,
e-mail: vladcardio@mail.primorye.ru

«Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии»

г. Томск
НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
634028, г. Томск, проспект Ленина, 3,
тел.: (3822) 41-83-75,
e-mail: mmu@pharm.tsu.ru

XIII Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы кардиологии»*

г. Тюмень
Филиал НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр»
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111,
тел.: (3452) 20-76-08, 20-02-66, 20-22-24,
факс: (3452) 20-53-49,
e-mail: science@cardio.tmn.ru

Российская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы повышения работоспособности, сохранения и восстановления здоровья военнослужащих и гражданского населения в условиях чрезвычайных ситуаций»

г. Санкт-Петербург
Северо-Западное отделение РАМН, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
194044, г. Санкт-Петербург,
ул. Лебедева, 6,
тел.: (812) 259-52-21

Семинар**Тематический семинар «Актуальные проблемы при бактериальной и вирусной инфекциях в акушерстве и гинекологии»**

г. Москва
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
117815, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4,
тел.: (095) 438-06-88, 438-09-88

Республиканский научно-практический семинар «ЭКГ и холтеровское мониторирование в диагностике и лечении нарушений ритма и проводимости»

г. Якутск
Якутский научный центр РАМН и Правительства Республики Саха (Якутия),
677010, г. Якутск, Республика Саха (Якутия), Сергеляхское шоссе, 4,
тел.: (4112) 42-81-19,
факс: (4112) 39-55-48

Тематический семинар «Вопросы ультразвуковой диагностики и дифференциации различных патологических состояний в акушерстве и гинекологии»

г. Москва
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
117815, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4,
тел.: (095) 438-24-66, 438-25-29

Российский научно-практический семинар «Современный взгляд на проблему диагностики и лечения нарушения ритма сердца у детей»*

г. Томск
НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111-а,
тел.: (3822) 55-34-49,
факс: (3822) 55-50-57,
e-mail: administration@cardio.tsu.ru
www.cardio.tsu.ru

Декабрь**Конгресс****X Международный конгресс «Парэнтеральное и энтеральное питание»***

г. Москва
Гематологический научный центр РАМН
125167, г. Москва,
Новый Зыковский пр-д, 4а,
тел.: (095) 212-12-69,
факс: (095) 212-12-69,
Главное управление здравоохранения г. Москвы, Московский НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Комитета здравоохранения г. Москвы
129010, г. Москва, Б.Сухаревская пл., 3,
тел.: (095) 925-54-05

Конференция**«Химиотерапия туберкулеза на современном этапе» (к 80-летию со дня рождения А.Г. Хоменко)***

г. Москва
Центральный НИИ туберкулеза РАМН
107564, г. Москва, Яузская аллея, 2,
тел.: (095) 268-49-60

«Человек и здоровье — применение биокорректоров»

г. Москва
НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8,
тел.: (095) 412-01-13, 412-15-57,
414-50-41,
факс: (095) 415-95-94,
e-mail: office@inat.ru

Региональная научно- практическая конференция «Агрессия и психическое здоровье населения Сибири»

г. Новосибирск
НИИ психического здоровья Томского на-
учного центра Сибирского отделения
РАМН
634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор,
тел.: (3822) 72-43-79, 72-43-97,
факс: (3822) 72-44-25
e-mail: redo@mail.tomsknet.ru
Новосибирская областная психиатриче-
ская больница № 6
630087, г. Новосибирск, ул. Тульская, 89,
тел.: (383) 346-55-30,
e-mail: Korina@sibmail.ru

**Российская научная конференция
«Инфекционные болезни:
диагностика, лечение,
профилактика»**

г. Санкт-Петербург

Северо-Западное отделение РАМН, Воен-
но-медицинская академия им. С.М. Кирова
194044, г. Санкт-Петербург ул. Лебедева, 6,
тел.: (812) 248-34-33

**Ежегодная научно-практическая
конференция по клинической
гемоагрегатологии**

г. Подольск
Научно-исследовательский испытатель-
ный комплекс хирургии крови РАМН
142100, Подольск, Московская обл.,
ул. Кирова, 38,
тел.: (8-27) 54-58-62, 54-58-98,
Подольская центральная клиническая
больница

Симпозиум

**Международный симпозиум
«Проблема самоорганизации
в природе, машинах и сообществах»***

г. Москва
НИИ нормальной физиологии

им. П.К. Анохина РАМН
125009, г. Москва, ул. Моховая, 6, стр. 4,
тел.: (095) 203-66-70,
факс: (095) 203-54-32,
Отделение медико-биологических наук
РАМН, Международная академия наук,
Международная академия информатизации

Семинар

**Тематический семинар
«Перинатальные аспекты
современного акушерства»**

г. Москва
Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии РАМН
117815, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4,
тел: (095) 438-30-47, 438-70-43

Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская академия последипломного образования»

КОНКУРС

на замещение вакантных должностей

Профессоров кафедр (д-р наук): общей, лазерной и эндоскопической хирургии – 3 (1,0 ст.; 1,0 ст.; 1,0 ст.); нефрологии и гемодиализа – 0,5 ст.; неврологии; наркологии; клинической гериатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации – 0,25 ст.; неонатологии; педиатрии; поликлинической педиатрии; биохимии – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); иммунологии – 0,5 ст.; клинической лабораторной диагностики; медицина катастроф – 0,5 ст.; мобилизационной подготовки населения – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); транспортной медицины – 5 (1,0 ст.; 0,5 ст.; 0,5 ст.; 0,5 ст.; 0,5 ст.).

Доцентов кафедр (канд. наук): нейрохирургии – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); оториноларингологии; онкологии – 0,5 ст.; лучевой диагностики – 1,5 (1,0 ст.; 0,5 ст.); колопроктологии; эндоскопии – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); поликлинической хирургии и реабилитации; косметологии, челюстно-лицевой и пластической хирургии; эндоскопической урологии; терапии и подростковой медицины – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); терапии; гематологии и интенсивной терапии; питания; рефлексологии и мануальной терапии; физиотерапии; психотерапии, медицинской психологии и сексологии; фтизиопульмонологии; неонатологии; педиатрии – 0,5 ст.; поликлинической педиатрии; медицинской генетики – 0,5 ст.; иммунологии – 0,5 ст.; ультразвуковой диагностики; дезинфекционного дела и медицинской энтомологии – 0,5 ст.; гигиены питания; медицина катастроф – 0,5 ст. хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии – 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.).

Ассистентов кафедр (канд. наук): общей, лазерной и эндоскопической хирургии – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); урологии и хирургической андрологии – 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); травматологии, ортопедии и реабилитации; клинической ангиологии и сосудистой хирургии – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); эндоскопии; поликлинической хирургии и реабилитации – 0,5 ст.; эндоскопической урологии – 0,75 ст.; клинического ухода и реабилитации – 0,5 ст.; терапии и подростковой медицины – 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); гастроэнтерологии; инфекционных болезней; дерматовенерологии и клинической микологии с курсом лабораторной диагностики и лабораторной микологии – 2 (1,0 ст. по кафедре; 1,0 ст. по курсу); неонатологии; детских инфекционных болезней с курсом детской дерматовенерологии – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.) по кафедре; неврологии детского возраста – 0,5 ст.; детской оториноларингологии; эндокринологии детского и подросткового возраста; питания детей и подростков – 0,5 ст.; управления и организации медико-социальной службы – 0,5 ст.; хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии – 0,5 ст.

Старших преподавателей кафедр (канд. наук, б/степени): иммунологии – 0,5 ст.; дезинфекционного дела и медицинской энтомологии – 0,5 ст.; мобилизационной подготовки населения – 0,5 ст.; иностранных языков – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.).

Преподавателей кафедр (канд. наук, б/степени): детской и подростковой психиатрии, психотерапии и медицинской психологии; организации здравоохранения и общественного здоровья – 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.).

Старших научных сотрудников (д-р наук, канд. наук): проблемной научно-исследовательской лаборатории медицинской цитологии – 0,5 ст.; группы НИЦ при кафедре радиологии;

Научных сотрудников (канд. наук, б/степени): группы НИЦ при кафедре гематологии и интенсивной терапии; группы НИЦ при кафедре клинической токсикологии; проблемной научно-исследовательской лаборатории медицинской цитологии – 0,5 ст.

К участию в конкурсе приглашаются лица, проживающие в г. Москве и Московской области.

**Срок подачи заявлений для участия в конкурсном отборе –
28 августа 2006 г. – 27 сентября 2006 г.**

Документы согласно положению о конкурсе направляются по адресу:
123995, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1. Ученый совет.

Телефон для справок: (095) 252-00-65