

трансабдоминальный, ретроперитонеальный и трансторакальный. На данный момент наиболее распространенной является трансабдоминальная лапароскопическая адреналэктомия, в которой сочетаются преимущества открытых операций и низкая травматичность. В литературе имеются данные о двух вариантах данного оперативного вмешательства: боковой и передней, которые впервые были описаны в 1992 году разными авторами. E. Higashihara с соавторами описали передний доступ к надпочечникам, а H. Gagner и соавторы — боковой.

Следует отметить, что до сих пор нет единого мнения о том, какой из этих доступов является наиболее оптимальным. Поэтому одни авторы предпочитают переднюю трансабдоминальную адреналэктомию, а другие отдают предпочтение боковой трансабдоминальной адреналэктомии. Очевидно, что для каждого из этих доступов имеются определенные показания. В частности, сторонники прямого доступа считают его применение особенно оправданным при необходимости выполнения симультанных операций на органах брюшной полости или при выполнении адреналэктомии с обеих сторон. В то же время, по мнению ряда авторов боковой трансперитонеальный доступ является более простым и менее травматичным.

В целом, следует подчеркнуть, что с развитием и внедрением в клиническую хирургию современных технологий, лапароскопическая адреналэктомия является операцией выбора для большинства хирургических заболеваний надпочечников, и, по мнению многих авторов, представляет собой новый «Золотой стандарт» в тактике хирургического лечения.

К основным преимуществам лапароскопической адреналэктомии относятся незначительное количество осложнений, как во время операции, так и после нее, незначительный болевой синдром, малая травматичность, сокращение срока пребывания пациента в стационаре, быстрое восстановление трудоспособности, хороший косметический эффект.

Наряду с преимуществами имеются и определенные недостатки лапароскопической адреналэктомии, к которым относятся — длительность операции, высокая стоимость ее оснащения и не-

гативное влияние пневмоперитонеума в виде развития гиперкапнии (при повышении давления в брюшной полости, создаваемом введением углекислого газа), вследствие чего повышается артериальное давление, возрастают частота сердечных сокращений и потребность миокарда в кислороде. Данные проявления особенно важно учитывать у пациентов с феохромоцитомой и другими гормонально-активными опухолями, при которых происходит, особенно на этапе выделения надпочечника, массивный выброс гормонов в кровоток.

Вместе с тем необходимо отметить, что по мере освоения данной методики длительность оперативного вмешательства снижается, а с экономической точки зрения она считается оправданной, поскольку происходит снижение показателей применения анальгетиков, сроков пребывания в стационаре и достаточно быстрое восстановление трудоспособности пациента. С целью профилактики гиперкапнии и нивелирования присущих ей побочных явлений, описанных выше, целесообразно применение бокового трансперитонеального доступа, при котором используется минимальное давление в брюшной полости, т.к. данный доступ позволяет лучше визуализировать как правый, так и левый надпочечник.

Не освещая всей полноты вопроса о методах хирургического лечения новообразований надпочечников, мы остановились лишь на некоторых основных современных положениях. Приведенные данные свидетельствуют о несомненных перспективах использования эндовидеохирургической техники для хирургического лечения новообразований надпочечников и требуют дальнейшего всестороннего изучения методов лапароскопической адреналэктомии для более широкого применения в клинической практике. Остается нерешенной проблема выбора оптимального доступа при лапароскопической адреналэктомии, позволяющей сократить время оперативного вмешательства и связанные с ним возможные побочные эффекты, а также негативное влияние напущенного пневмоперитонеума на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, и как следствие риск развития серьезных осложнений.

Влияние полиморфизма ацетилирования на течение хирургической инфекции и ее фармакологическая коррекция

В.И. Погорельцев¹, В.Ю. Терещенко², С.Ю. Гармонов³, Т.А. Киселева⁴,
Н.С. Шитова³, М.И. Евгеньев³.

¹Кафедра факультетской терапии Казанского медицинского университета.

²Кафедра общей хирургии Казанского медицинского университета.

³Кафедра аналитической химии Казанского технологического университета.

⁴Кафедра госпитальной терапии Казанского медицинского университета.

В настоящее время полиморфизм по ацетилированию охарактеризован практически во всех регионах земного шара (табл. 1). Особый интерес представляют случаи обнаружения связи ацетиляторного полиморфизма с различными заболеваниями, когда при той или иной патологии наблюдается преобладание того или иного фенотипа (4). Такого рода ассоциации могут быть отражением трех типов причинно-следственных отношений: 1) определенный генетически детерминированный ацетиляторный фенотип является прямой или косвенной причиной заболевания; 2) патогенетические механизмы прямо или косвенно обуславливают определенный сдвиг ацетиляторного фенотипа с изменением или без изменения собственно активности N-ацетилтрансферазы (NAT); 3) могут существовать факторы (фактор), независимым образом обуславливающие определенные изменения ацетиляторного статуса и состояния здоровья, так что эти признаки коварируют.

Если полиморфизм ферментов биотрансформации ЛС оказывает влияние на характер ответной реакции, то существует и обратная зависимость — когда используемый препарат способен модифицировать активность ферментов детоксикации. Так, применение ингибиторов цитохрома P450 циметидина, ранитидина достоверно угнетало активность NAT в печени, но низитидин не оказывал такого эффекта, фамотидин в низких дозах несколько

снижал, а в высоких — повышал активность NAT (9). Циметидин, ранитидин и фамотидин угнетали активность NAT2 на 9,48 и 75% соответственно, а при соотношении препарата с субстратом — прокаинамидом 2:1 отмечали незначительное угнетение активности NAT1; добавление ацетил-КоА не усиливало ингибирующие эффекты этих лекарственных средств (10).

В этом плане у больных гнойно-септического профиля представляет интерес применение ксимедона — нового отечественного лекарственного препарата пиримидинового ряда (1), использование которого при пероральном дозировании вызывает сокращение сроков заживления ожогов, способствует лучшему приживлению костных аутографтов, при этом выявлено его эффективное моделирующее действие на иммунную систему и индуцирующий эффект на систему ацетилирования (6).

Целью настоящей работы является фенотипирование активности N-ацетилтрансферазы путем оценки фармакокинетических параметров экскреции ионизазида с мочой у больных с хирургической инфекцией на фоне приема ксимедона.

Материал и методы

Для изучения фенотипа ацетилирования у больных гнойно-септического профиля были отобраны 62 пациента, проходящих лечение в отделении гнойной хирургии и Центра гнойно-септической хирургии городской клинической больницы № 5 г. Казани (рис. 1).

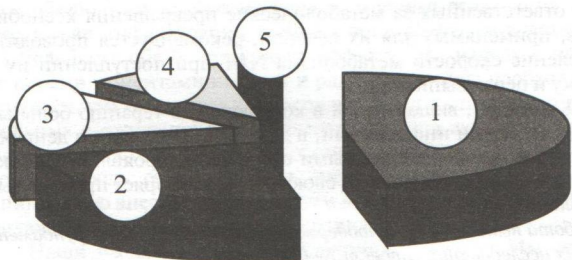


Рис. 1. Частота заболеваний: 1 - флегмона 47%, 2 - рожистые воспаления 25%, 3 - инфицированная рана 15%, 4 - карбункул 10%, 5 - прочие 3%.

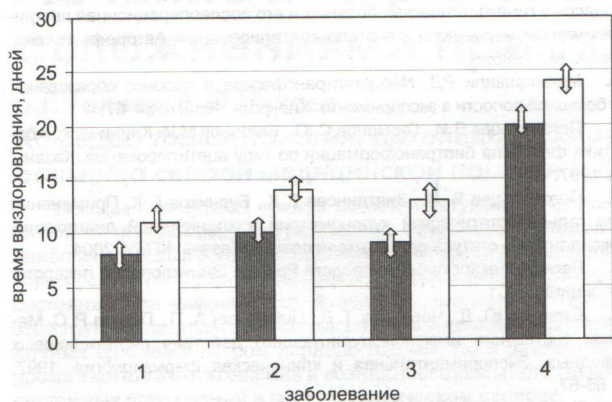


Рис. 2. Время выздоровления больных различными заболеваниями: 1 - флегмона, 2 - рожистые воспаления, 3 - карбункул, 4 - инфицированная рана в зависимости от типа ацетилирования.

Среди них были больные с флегмонами различных локализаций (47%); с карбункулами (25%); с рожистым воспалением тяжелой формы (25%); прочие (3%). Контроль составили практически здоровые добровольцы 20 человек. В комплексную терапию пациентов был включен ксимедон по 125 мг 2 раза в день, в дозе, которая по полученным нами ранее клинико-экспериментальным

Таблица 1

Ацетиляторный полиморфизм в различных популяциях [12]

| № | Популяция | Частота медленного фенотипа, % |
|----|-----------------------|--------------------------------|
| 1 | Эскимосы Канады | 5 |
| 2 | Эскимосы Южной Аляски | 18 |
| 3 | Эскимосы Сев. Аляски | 27 |
| 4 | Японцы | 11 |
| 5 | Айны | 13 |
| 6 | Корейцы | 10 |
| 7 | Китайцы | 15 |
| 8 | Индийцы | 58 |
| 9 | Негры США | 51 |
| 10 | Негры Судана | 65 |
| 11 | Амхара (Эфиопия) | 83 |
| 12 | Бушмены | 30 |
| 13 | Арабы Египта | 83 |
| 14 | Белое население США | 58 |
| 15 | Немцы | 44 |
| 16 | Скандинавы США | 67 |
| 17 | Итальянцы США | 64 |
| 18 | Финны | 64 |
| 19 | Саами | 28 |
| 20 | Норвежцы | 52 |
| 21 | Русские | 52 |
| 22 | Татары* | 50 |
| 23 | Калмыки* | 6 |
| 24 | Русские* | 50 |

* - Собственные данные

данным вызывает максимальный эффект индукции ацетилирования у человека (6,8).

Для определения фенотипа ацетилирования авторами была разработана и апробирована в клинических условиях оригинальная методика, основанная на определении концентрации экскретируемого с мочой пациента изониазида (гидразида изоникотиновой кислоты, ГИНК) (4).

Спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре СФ-26. В качестве стандартного фармакогенетического маркера использовали изониазид в виде таблеток по 0,3 г. Тест-препарат — изониазид однократно вводится per os в дозе 0,45 г. Моча собирается каждые 2 часа в течение 6 часов. Тест можно сочетать с методами функционального исследования почек. В пробах мочи определяется содержание свободного изониазида спектрофотометрическим методом.

Результаты и обсуждение

Как известно, экспериментально показано связь между ацетилирующей способностью организма и частотой возникновения внутрибрюшинных спаек. У «медленных ацетиляторов» скорость нормального катаболизма фибрина опережает интенсивность пролиферации фибробластов вдоль его нитей. В результате этого спайки не образуются. У «быстрых ацетиляторов» интенсивность пролиферации фибробластов опережает скорость нормального катаболизма фибрина, что приводит к организации сращений (3). Так, определение фенотипа ацетилирования у женщин может служить важным диагностическим тестом по выявлению трубноперитонеальной формы бесплодия и позволяет прогнозировать клиническое течение эндометриоза. У женщин с быстрым фенотипом ацетилирования характерно более выраженное спайчное спяечного процесса в малом тазу по сравнению с женщинами с медленным типом ацетилирования, причем гепатотоксические реакции чаще встречаются у лиц с быстрым типом ацетилирования (2).

Как было показано ранее, по активности NAT люди подразделяются на фенотипы ацетилирования (4). С биохимической точки зрения можно выделить два уровня регуляции фибриллогенеза, в которых реакция ацетилирования играет ключевую роль: во-первых процесс ацетилирования напрямую задействован в транскрипции мРНК, что является первым этапом образования белка; во-вторых клеточные и волокнистые элементы соединительной ткани погружены в основное внеклеточное вещество, главным химическим компонентом которого являются протеогликаны. Метаболизм последних в значительной степени определяется ферментом NAT.

Таким образом, генетическая детерминированность и полиморфизм фермента NAT в популяции наших пациентов, его стабильные показатели и возможная связь с различными патологическими состояниями организма человека явились той основой, на которой базировались наши дальнейшие рассуждения при обработке полученных результатов. Итак, с одной стороны быстрые ацетиляторы предрасположены к патологическому спайчному процессу, поскольку у этих пациентов стимулируется фибриллогенез, и с другой стороны образование соединительнотканного рубца при кожно-септической патологии является наиболее достоверным и ранним признаком выздоровления. Усиленное коллагенообразующее свойство организма у пациентов, относящихся к быстрому фенотипу ацетилирования, играющее пагубную роль при инициированном внутрибрюшном воспалении, может оказаться фактором, ограничивающим это воспаление при кожных гнойно-септических патологиях, что способствует закрытию раны грануляциями, появлению фибрина в ране, т.е. ускорению выздоровления. Соответственно индукция ацетилирования должна способствовать более качественному и быстрейшему прекращению патологического гнойно-септического процесса на коже и наоборот — ухудшению клинической картины при внутрибрюшном воспалении. С этой точки зрения ксимедон является препаратом выбора при комплексной терапии кожных гнойно-септических инфекций. Препарат привлек внимание клиницистов по применению в хирургической практике как лекарства, ускоряющего процессы регенерации тканей, приживление костных трансплантатов, заживление трофических язв, корригирующего иммунные процессы (6). Была изучена антиоксидантная активность ксимедона в химических, ферментативных и клеточных модельных системах (5) и показана небольшая (5,5%) антиоксидантная активность ксимедона на фоне высокого уровня активности процессов перекисного окисления липидов у больных хроническим остеомиелитом (8). Но одним из недавно открытых свойств ксимедона явилось его способность, наряду с витаминами группы В,

Таблица 2

Индукция N-ацетилтрансферазы при применении ксимедона

| Тип ацетилирования | Фракция дозы ГИНК до приема ксимедона, % | Прием ксимедона по 125 мг 2 раза в день в течение 1 дня | | Курс лечения ксимедоном | |
|--------------------|--|---|-------------|-------------------------|-------------|
| | | Фракция дозы ГИНК, % | Индукция, % | Фракция дозы ГИНК, % | Индукция, % |
| Быстрый | 4,8±0,78 | 5,5±0,72 | нет | 5,3±0,1 | нет |
| Медленный | 13,5±1,5 | 8,6±1,3 | 37,7±6,1 | 9,2±0,9 | 27,4±9,8 |

пантотенатом кальция стимулировать процесс ацетилирования.

По данным первичного тестирования больных при поступлении их в клинику было выявлено, что 70% из них медленные ацетиляторы, а 30% быстрые. Принадлежность к нозологической форме не отразилась на типе ацетилирования. Необходимо отметить, что средний срок пребывания больных в стационаре распределяется следующим образом: флегмона – 9-11 дней, карбункул – 10-13 дней, рожистое воспаление тяжелой форма – 20-25 дней. Критериями заживления считались: отсутствие гнойного отделяемого из раны, сочные грануляции в ране, появление фибрина, краевой эпителизации раны, уменьшение площади поверхности раны не менее чем в два раза, заживление раны после аутодермопластики, нормализация клинико-биохимических показателей крови и микробного числа. Интересно отметить, что у быстрых ацетиляторов процесс выздоровления наступал на 2-4 дня раньше, чем у медленных (рис. 2).

После первичного приема ксимедона исследовалась индукция, которая проявилась у медленных ацетиляторов (достоверное увеличение) и фактически отсутствовала у быстрых ацетиляторов. Отсутствие индукции сохранялось у всех быстрых ацетиляторов к концу лечения (табл. 2). У медленных ацетиляторов индукция к концу лечения сохранялась, что привело к типизации многих медленных ацетиляторов в быстрые. Возможно, что в данном случае имеет место так называемая «норма-реакция», когда стимулирование и так высокоактивного процесса блокируется по механизму обратной связи.

Выводы

1. В связи с возможной ассоциацией между вариантами клинического течения хирургической инфекции и полиморфизмом

генов, ответственных за метаболические превращения ксенобiotиков, применяемых для их лечения, рекомендуется проводить определение скорости метаболизма NAT при поступлении их в клинику и перед выпиской.

2. Ксимедон, включенный в комплексную терапию больных с хирургическими инфекциями, в дозе 125 мг два раза в день рогос, наряду со своими основными свойствами проявляет эффект индуктора метаболизма, что в свою очередь ускоряет процесс выздоровления.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 03-03-96241).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон в клинической практике. Нижний Новгород; 2001.
2. Ланчинский В.И. Патогенетические механизмы развития спайчного процесса у гинекологических больных и его послеоперационная профилактика на основе анализа фенотипа ацетилирования: Автореф. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
3. Магалашвили Р.Д. N-ацетилтрансфераза и процесс образования спаек брюшной полости в эксперименте. Хирургия. 1985; 4: 64-67.
4. Погорельцев В.И., Гармонов С.Ю., Евгеньев М.И. Клиническая диагностика фенотипа биотрансформации по типу ацетилирования. Казань: КГМУ; 1997.
5. Погорельцев В. И., Зиятдинова Г. К., Будников Г. К. Применение метода гальваностатической кулонометрии в клинической диагностике антиоксидантного статуса организма человека. Казань: КГМУ; 2004.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. М.: Медицина; 2001.
7. Слабнов Ю. Д., Черепнев Т. В., Цибулькин А. П., Гараев Р. С. Механизмы системного иммуномодулирующего действия пиримидиновых производных. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997; 60(3): 65-67.
8. Терещенко В. Ю. Обоснование и эффективность внутрикостной комбинированной терапии и ксимедона в комплексном лечении хронического остеомиелита: Дисс. ... д-ра мед. наук. Казань; 2000.
9. Scheuh E., Walter R., Hadasovo E., Amon I., Siegmund W. Influence of H2-receptor and proton pump inhibitors on some functions of the oxydative and conjugative drug metabolism. Pharmazie. 1996; 7: 493-497.
10. Svensson C.E., Tomilo M. Effect of H2-receptor antagonists on rat liver cytosolic acetyl CoA: arylamine N-acetyltransferase activity. Drug. Metab. Dispos. 1992; 1: 74-78.

Выбор обезболивания при лечении больных с паховыми грыжами

С.В. Доброквашин, Р.Р. Мустафин, В.А. Пырков, Р.Р. Рахимов, А.Б. Стасевич.

Кафедра общей хирургии Казанского государственного медицинского университета.

Вопросы выбора способа обезболивания при операциях по поводу паховых грыж невозможно игнорировать при обсуждении рациональной тактики хирургического лечения данного заболевания. От их грамотного решения зависит безопасность операции, возможность ее расширения, выполнения двухсторонних пластик и стоимость лечения (Тимошин А.Д. и соавт., 2003.).

При пластике пахового канала из традиционного пахового доступа возможно применение местной инфльтрационной анестезии по А.В. Вишневному, спинальной анестезии, эпидуральной анестезии и общей анестезии. Поэтому решение выбора способа обезболивания при данном оперативном лечении представляет наибольший интерес и рассматривается в данной статье.

За период с 2001 по 2003 год в отделении плановой хирургии Госпиталя ветеранов войны города Казани оперативное лечение паховых грыж с имплантацией сетчатого эндопротеза произведено 174 больным, из них рецидивных – у 14, двусторонних – у 5 пациентов. Мужчин было 164, женщин – 10. В возрасте от 15 до 39 лет – 29 (что составило 17% от общего числа больных), от 40 до 59 лет – 49 (28%), от 60 и старше – 96 (55%) пациентов.

В качестве протезирующего материала использовалась полипропиленовая сетка отечественного производства. Методика пластики пахового канала выполнялась по I.L. Lichtenstein. В качестве шовного материала использовался капрон 1/0.

В предоперационном периоде проводилась антибиотико-профилактика – цефалоспорины I, II, III поколений. В послеоперационном периоде осложнений со стороны раны (сером, инфльтрации, местного некроза) и реакций отторжения не наблюдали.

Под общей анестезией с миорелаксацией и искусственной вентиляцией лёгких оперативное лечение выполнено 23 (13%) больным. У 147 (85%) пациентов применялась местная анестезия по А.В. Вишневному. С использованием перидуральной анестезии – 4 (2%) человека.

При выборе метода анестезии мы исходили из следующих соображений. При общей анестезии (сбалансированная многокомпонентная или тотальная внутривенная) достигается хорошая миорелаксация. Но, в то же время, выключение сознания не допускает контакта с пациентом, что необходимо при выявлении небольших грыжевых мешков, не всегда применима больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, к тому же имеет место неизбежность больших материальных затрат. Под общей анестезией нами выполнялись операции больным с рецидивными, двусторонними, большими пахово-мошоночными грыжами и, как правило, без тяжелой сопутствующей патологии.

Основным компонентом местной анестезии по А.В. Вишневному является инфльтрация анестетиком непосредственно операционного поля. Гидравлическая препаратка изменяет нормальную анатомию паховой области. При рецидивных грыжах в измененных рубцах она часто невозможна (Тоскин К.Д., Жебровский В.В., 1990). Важно учитывать и психологическую готовность больного к выполнению операции под местным обезболиванием. Под местной анестезией по А.В. Вишневному мы проводили операции пациентам, не страдающим ожирением, с грыжами небольших размеров.

Минусы местной анестезии позволяют преодолеть перидуральная анестезия (эпидуральная и спинномозговая). Полноцен-