

ЛИТЕРАТУРА

1. Илларионова Е. А., Сыроватский И.П., Плетенева Т.В. Модифицированный метод сравнения в спектрофотометрическом методе анализа лекарственных средств // Вестник РУДН. Серия медицина. – 2003. – Т. 24. №5. – С.66-70.
2. Регистр лекарственных средств России. – 16-е изд. – М., 2008. – С.862-863.

3. Теплых А.Н., Илларионова Е.А. Количественное определение метронидазола спектрофотометрическим методом // Сибирский медицинский журнал. – 2009 (Иркутск). – Т. 88. №5. – С.48-50.
4. Фармакопейная статья ФС 42-0281-07. Тинидазол.
5. Фармакопейная статья ФС 42-12824-03. Таблетки тинидазола, покрытые оболочкой, 500 мг.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, e-mail: nteplyh@mail.ru; Илларионова Елена Анатольевна – д.х.н., проф., заведующая кафедрой; Теплых Анастасия Николаевна – аспирант

© НАГОРНОВА К.А., БУГРОВА О.В., СТОЛЯРОВА Е.Н. – 2010

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

К.А. Нагорнова¹, О.В. Бугрова¹, Е.Н. Столярова²

(¹Оренбургская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Боев, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. Р.И. Сайфутдинов; ²Оренбургская областная клиническая больница, гл. врач – А.М. Чевычалов, отделение радиоизотопной и ультразвуковой диагностики, зав. – Е.Н. Столярова)

Резюме. С целью изучения особенностей внутривисочечной гемодинамики у больных системной красной волчанкой (СКВ) обследован 71 больной с СКВ и 20 лиц контрольной группы. Оценивали характер поражения и функцию почек, состояние внутривисочечной гемодинамики ультразвуковым методом с использованием импульсно-волнового доплеровского режима. У больных с активным волчаночным нефритом отмечался рост скоростных показателей и снижение сосудистого сопротивления; в условиях почечной недостаточности – снижение кровотока с увеличением сопротивления в паренхиматозных сосудах. Описаны особенности внутривисочечного кровотока в виде его обеднения и неравномерности (мозаичности) у больных со вторичным антифосфолипидным синдромом и почечным поражением.

Ключевые слова: системная красная волчанка, внутривисочечная гемодинамика, волчаночный нефрит, антифосфолипидный синдром.

CONDITION OF THE INTRARENAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

K.A. Nagornova¹, O.V. Bugrova¹, E.N. Stolyarova²

(¹Orenburg State Medical Academy, ²Orenburg Regional Hospital)

Summary. The aim of the study was to investigate the renal perfusion in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). We investigated 71 patients with SLE and 20 persons of control group. We estimated character of a lesion and function of kidneys, condition of renal perfusion with ultrasound Doppler. In patients with active lupus nephritis the increase in velocity indices and decrease of vascular resistance have been observed; in conditions of renal insufficiency decrease of blood flow with increase of resistance in parenchymatous vessels has been observed. The features of intrarenal blood flow in the form of its decrease and irregularity in the patients with secondary antiphospholipid syndrome and renal lesion are described.

Key words: systemic lupus erythematosus, intrarenal hemodynamics, lupus nephritis, antiphospholipid syndrome.

В последнее время изучение внутривисочечной гемодинамики с помощью ультразвуковых методов приобретает все большее значение для оценки состояния сосудистого русла при различной почечной патологии, поскольку данная методика является неинвазивной и позволяет выявить изменения в сосудистом русле прижизненно. Оцениваемые качественные и количественные показатели являются весьма информативными [5,9]. Изменения в почечных сосудах в виде пролиферативного эндартериита, артериолосклероза, фиброза интимы внутривисочечных артерий, закономерно возникающие при диффузных заболеваниях с поражением паренхимы почек (хронический гломерулонефрит (ХГН), тубулоинтерстициальный нефрит) проявляются повышением индексов сосудистого сопротивления на уровне внутривисочечных артерий [2,9,13]. В настоящее время описаны особенности внутривисочечной гемодинамики у больных различными клиническими вариантами ХГН [2,9]. Предиктором снижения функции почек является достоверный рост скоростных параметров кровотока с постепенным их снижением и ростом индексов сопротивления [2]. У больных с тромботической микроангиопатией (ТМА) вследствие первичного антифосфолипидного синдрома описаны «мозаичность» форм спектров кровотока и индекса резистивности, обеднение кровотока, снижение систолических скоростных показателей [3,4].

При системной красной волчанке (СКВ) внутривисочечная гемодинамика оценивалась в единичных исследованиях. Отмечено, что у больных волчаночным нефритом (ВН) рост периферического сопротивления в мелких внутривисочечных сосудах также, по-видимому, свойственен изменениям почечной гемодинамики [13]. Ряд авторов выявили изменение показателей скоростей кровотока, и рост индексов сопротивления у больных СКВ еще до развития клинических симптомов поражения почек [1,8].

Таким образом, изучение возможности ультразвукового доплеровского исследования для оценки почечной гемодинамики у больных СКВ является весьма актуальным, в частности при сочетании СКВ со вторичным АФС, что ранее у этих больных не оценивалось.

Цель исследования: изучить особенности внутривисочечной гемодинамики у больных СКВ.

Материалы и методы

Было обследовано 91 человек, из них 71 больной (4 мужчины и 67 женщин) с СКВ в среднем возрасте 36,5±11,6 года, средней давности болезни 9,3±8,2 лет, и 20 относительно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными СКВ (контрольная группа).

Диагноз СКВ устанавливался на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (1997).

Клиническая характеристика больных СКВ (n=71)

Признак	Градация признака	Количество больных	%
Пол	Мужской	4	5,6
	Женский	67	94,4
Средний возраст	До 20 лет	5	7
	21 – 44 года	45	63,4
	45 – 59 лет	19	26,8
	60 и более лет	2	2,8
Средняя продолжительность болезни	До 1 года	6	8,4
	1 – 5 лет	25	35,2
	6 – 10 лет	15	21,2
	более 10 лет	25	35,2
Характер течения	острое	5	7
	подострое	31	43,7
	хроническое	35	49,3
Степень активности	I	12	16,9
	II	42	59,1
	III	16	24
Степень активности по SLEDAI-K2	до 10 баллов	31	43,7
	10 – 19 баллов	27	38
	20 – 29 баллов	11	15,5
	выше 30	2	2,8
Степень активности по SLAM	до 10 баллов	32	45,1
	10 – 19 баллов	36	50,7
	20 – 29 баллов	3	4,2
Индекс повреждения SLICC/ACR	до 5 баллов	62	87,3
	выше 5 баллов	9	12,7
Поражение органов и систем	сердца	57	80,3
	кожи	56	78,9
	иммунологические нарушения	56	78,9
	почек	49	69
	синдром Рейно	48	67,6
	легких	34	47,9
	суставов	60	84,5
	крови	71	100
	нарушения трофики	26	36,6
	серозных оболочек	25	35,2
	центральной нервной системы	24	34,3
	периферической нервной системы	24	34,3
	ретикулоэндотелиальной системы	13	18,3
	слизистых оболочек	6	8,4

Критериями исключения были больные с СКВ при наличии сахарного диабета и больные с поражением почек другой природы. Оценка клинической активности СКВ проводилась по критериям Насоновой В.А (1972), в баллах по шкалам SLEDAI-K2 и SLAM, оценка повреждения – по шкале SLICC/ACR [10,11,12]. Наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) устанавливали в соответствии с общепринятыми критериями (г. Саппоро, 1999) [6].

Помимо общепринятого обследования для больных с СКВ, оценивали состояние почек путем определения креатинина сыворотки крови, суточной экскреции белка с мочой, отнесенной к массе тела в кг, исследование осадка мочи, пробы Зимницкого. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Кокрофта-Голдта. Разграничение поражения почек на клинические варианты ВН проводили по классификации И.Е. Тареевой (1995), оценку активности ВН – по шкале SLICC RA/RE [15].

Всем обследованным осуществляли исследование внутривенной гемодинамики методом ультразвукового сканирования артерий (УЗИ) почек с использованием импульсно-волнового доплеровского режима и в режиме доплеровского картирования (ЦДК) на ап-

парате TOSHIBA. Слева и справа на уровне устья, ствола почечной артерии, сегментарных и паренхиматозных артерий верхнего, среднего и нижнего сегментов почки оценивали показатели: систолическую (Vs), диастолическую скорости кровотока (Vd), индексы резистивности (RI) и пульсаторности (PI).

У большинства больных наблюдалось острое и подострое течение – у 5 (7%) и 31 (43,7%) – соответственно, II степень активности – у 42 (59,1%). Средние значения индексов активности по шкалам SLEDAI-K2 и SLAM составили – 12,4±7,1 и 10,6±4,1 соответственно, индекса повреждения (SLICC/ACR) – 2,4±1,8. У всех больных отмечалась типичная для СКВ полисиндромная клиническая картина (табл. 1), у 19 из 71 (26,8%) выявлен вторичный АФС.

Поражение почек в виде ВН было у 45 из 71 (63,4%): из них нефротический синдром (НС) – у 24 (53,3%), выраженный мочевого синдром (ММС) – у 13 (28,9%); неактивный нефрит (НН) – у 8 (17,8%); у 11 из 45 (24,4%) было снижение азотвыделительной функции почек. Среднее значение активности ВН по шкале SLICC RA/RE составило 3,02±3,97. В 4 (21%) из 19 случаях СКВ с АФС имелось снижение почечной функции и артериальная гипертония (АГ), низкая суточная потеря белка (0,16±0,06 г в сутки), единичные клетки в осадке мочи. Средняя СКФ здесь была значительно ниже контроля и составила – 68,8±11,7 мл/мин. Учитывая, что снижение почечной функции и АГ развивались у больных при наличии скудного мочевого осадка и уровне протеинурии, не соответствующей критериям ВН, мы предположили, возможную связь данных изменений с ТМА – АФС-нефропатией [4,6].

Результаты и обсуждение

В целом по группе по сравнению с контролем отмечалось значимое повышение Vps и снижение Ved, значимый рост индексов периферического сопротивления (RI и PI) на всех уровнях почечных артерий.

В подгруппе больных с поражением почек (n=49) имелось незначительное снижение скоростных показателей на уровне устья и сегментарных артерий по сравнению с группой без поражения почек (n=22). На уровне ствола и паренхиматозных артерий происходило снижение Vps и Ved, в ряде случаев – значимо (табл. 2, для удобства все значения гемодинамических параметров в таблицах приводятся с правой стороны). Индексы сосудистого сопротивления незначимо возрастали на уровне устья и ствола почечных артерий. Однако на уровне паренхиматозных артерий было их значимое падение. Возможно, это было связано с превалированием в группе больных с почечным поражением больных, имевших активные формы ВН.

Для суждения о полученных изменениях мы оценили гемодинамические параметры отдельно в подгруппах

Изменение почечного кровотока у больных СКВ в зависимости от почечного поражения

справа	Показатели	Контроль (n=20)	С поражением почек (n=49)	Без поражения почек (n=22)
Сегментарные артерии	Vps, см/с	33,7±19,5	42,1±12,5*	45,1±12,8
	Ved, см/с	16,5±5,2	14,3±4,7*	15,0±4,8
	PI	0,88±0,07	1,19±0,29*	1,23±0,36
	RI	0,6±0,06	0,65±0,07*	0,66±0,08
Паренхиматозные артерии верхнего сегмента	Vps, см/с	25,0±2,9	22,6±5,4 Δ *	24,7±4,4 Δ
	Ved, см/с	10,4±1,2	8,2±2,3*	8,8±1,7
	PI	0,93±0,11	1,12±0,22 Δ *	1,33±1,2 Δ
	RI	0,58±0,05	0,63±0,06*	0,65±0,04
Паренхиматозные артерии среднего сегмента	Vps, см/с	24,2±4,1	21,6±5,6*	23,5±4,1
	Ved, см/с	9,2±1,5	7,6±2,1 Δ *	8,6±2,5 Δ
	PI	1,05±0,15	1,12±0,25	1,11±0,25
	RI	0,62±0,05	0,64±0,07	0,64±0,08
Паренхиматозные артерии нижнего сегмента	Vps, см/с	24,0±1,9	21,9±5,6*	23,0±3,8
	Ved, см/с	8,6±0,7	8,2±2,6	8,2±1,5
	PI	1,11±0,13	1,09±0,17	1,12±1,16
	RI	0,64±0,04	0,63±0,05	0,64±0,05

с активным и неактивным ВН (по классификации И.Е. Тареевой). У больных с активным ВН (n=37), имевшими проявления НС и ВМС, отмечался рост скоростных показателей и снижение PI на уровне устья и ствола почечных артерий по сравнению с неактивным нефритом (n=8); на уровне сегментарных артерий эти показатели оказались сопоставимы в двух подгруппах с тенденцией к снижению скоростных показателей и PI на уровне паренхиматозных артерий в группе активного ВН (табл. 3). Аналогичное снижение кровотока и сосудистого сопротивления у больных ХГН в активный период заболевания также констатировано рядом авторов, что связывают с вовлечением в процесс тубулоинтерстициальной ткани (ТИК) либо шунтированием крови [9,14,15].

Изменение почечного кровотока у больных СКВ в зависимости от активности ВН по классификации И.Е. Тареевой

справа	Показатели	Контроль (n=20)	Активный ВН (n=37)	Неактивный ВН (n=8)
Сегментарные артерии	Vps, см/с	33,7±19,5	42,6±12,4	40,9±12,8
	Ved, см/с	16,5±5,2	14,5±4,9	13,8±3,6
	PI	0,88±0,07	1,2±0,3	1,16±0,26
	RI	0,6±0,06	0,65±0,07	0,65±0,07
Паренхиматозные артерии верхнего сегмента	Vps, см/с	25,0±2,9	22,2±5,6	23,8±4,6
	Ved, см/с	10,4±1,2	8,2±2,4	8,3±1,9
	PI	0,93±0,11	1,11±0,21	1,15±0,29
	RI	0,58±0,05	0,63±0,06	0,64±0,07
Паренхиматозные артерии среднего сегмента	Vps, см/с	24,2±4,1	21,98±5,9	20,2±4,4
	Ved, см/с	9,2±1,5	7,8±2,3	7,1±1,4
	PI	1,05±0,15	1,12±0,26	1,13±0,22
	RI	0,62±0,05	0,64±0,07	0,64±0,07
Паренхиматозные артерии нижнего сегмента	Vps, см/с	24,0±1,9	21,7±5,2	23,3±6,8
	Ved, см/с	8,6±0,7	8,2±2,4	8,5±3,1
	PI	1,11±0,13	1,06±0,15	1,15±0,24
	RI	0,64±0,04	0,62±0,05	0,64±0,07

Учитывая, что группа обследованных больных с активным ВН была довольно разнородна с точки зрения проявлений ВН, так как в силу получаемой иммуносупрессивной терапии часть больных имели улучшение и даже ремиссию НС, мы разделили больных с ВН на

Таблица 2

три подгруппы по индексу активности мочевого осадка SLICC RA/RE: SLICC RA/RE=0 баллов (n=20), SLICC RA/RE=1-3 (n=11) и SLICC RA/RE более 3 баллов (n=14). Анализ изучаемых параметров в этих подгруппах показал, что на уровне более крупных сегментарных артерий отмечено значимое, вероятно, компенсаторное возрастание систолического кровотока, индексов сопротивления, с дальнейшим их отчетливым ростом от неактивного ВН (0 баллов) к активному (более 3 баллов) (табл. 4). Однако на уровне более дистальных сосудов – паренхиматозных артерий Vps и Ved снижались, значимо возрастали PI и RI, что свидетельствовало о резком снижении дистального кровотока при повышении сосудистого сопротивления, вероятно указывающего на вовлечение ТИК вследствие активного иммунного воспаления и сдавления сосудов экстравазальным отеком, возможно – наличие склеротических

изменений [9]. Подтверждением этого суждения явились аналогичные изменения внутрипочечного кровотока, полученные у больных со сниженной СКФ (n=16) по сравнению с контролем, где отмечены значимо более низкие скоростные показатели вследствие уменьшения гломерулярной фильтрации и рост индексов сопротивления по сравнению с группой с нормальной СКФ (n=55). Повышение периферического сопротивления в этом случае объясняются развитием гломерулосклероза, гиалинозом ветвей почечной артерии, снижением объема фильтрации [2,7,9,15].

Анализ изменений почечного кровотока у больных с наличием и отсутствием вторичного АФС значительной разницы не обнаружил. Изменения внутривисцеральной гемодинамики в виде выраженной неравномерности кровотока были у больных с признаками АФС-нефропатии (n=4): скоростные показатели и индексы сопротивления были выше на уровне устья и паренхиматозных артерий среднего и нижнего сегментов почек. На уровне ствола, сегментарных и паренхиматозных артерий верхнего сегмента все показатели оказались сниженными. В 1 случае наблюдалось резкое обеднение кровотока, начиная с сегментарных артерий почки, до капсулы цветочные сосудистые локусы не доходили. Вероятно, такие изменения связаны с ишемией некоторых участков почки вследствие ТМА [3,4].

Таким образом, оценка почечной гемодинамики у больных СКВ методом ультразвукового доплеровского исследования является весьма информативной, выявляет различия внутривисцерального кровотока в зависимости от почечного поражения, его активности, наличия почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугрова О.В. Особенности функционального состояния почек у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Оренбург, 2001. – 48 с.
2. Глазун Л.О., Полухина Е.В., Петричко М.И., Езерский Д.Л. Комплексная ультразвуковая оценка прогрессирования

Изменение почечного кровотока у больных СКВ в зависимости от активности ВН по индексу SLICCRA/RE

справа	Показатели	Контроль (n=20)	SLICCRA/RE 0 баллов (n=20)	SLICCRA/RE 1-3 балла (n=11)	SLICCRA/RE >3 баллов (n=14)
Сегментарные артерии	Vps, см/с	33,7±19,5	37,2±10,1° Δ	46,8±10,8* Δ	45,9±14,3* °
	Ved, см/с	16,5±5,2	13,1±4,4* ° Δ	15,2±3,2 Δ	15,6±5,8 °
	PI	0,88±0,07	1,16±0,28*	1,26±0,45*	1,18±0,17*
	RI	0,6±0,06	0,65±0,07*	0,67±0,09*	0,65±0,05*
Паренхиматозные артерии верхнего сегмента	Vps, см/с	25,0±2,9	22,9±5,5*	24,0±3,5	20,9±6,4*
	Ved, см/с	10,4±1,2	8,2±2,0*	8,2±2,4*	8,1±2,6*
	PI	0,93±0,11	1,12±0,2*	1,19±0,32*	1,05±0,16*
	RI	0,58±0,05	0,63±0,05*	0,65±0,07*	0,62±0,06*
Паренхиматозные артерии среднего сегмента	Vps, см/с	24,2±4,1	21,1±5,0*	22,8±4,3	20,8±7,8*
	Ved, см/с	9,2±1,5	7,6±1,6*	7,7±2,2*	7,2±3,0*
	PI	1,05±0,15	1,07±0,23Δ °	1,22±0,33Δ *	1,17±0,2 ° *
	RI	0,62±0,05	0,63±0,08	0,66±0,06*	0,65±0,05*
Паренхиматозные артерии нижнего сегмента	Vps, см/с	24,0±9	22,6±4,7	23,0±4,9	20,2±7,1*
	Ved, см/с	8,6±0,7	8,4±1,8	8,4±2,9	8,0±3,3
	PI	1,11±0,13	1,06±0,1*	1,17±0,26 Δ	1,03±0,13* Δ
	RI	0,64±0,04	0,63±0,04	0,63±0,08	0,61±0,05*

Примечание: * - значимость изменений (p<0,05) по сравнению с контролем, Δ и ° - значимость изменений (p<0,05) внутри подгрупп.

хронической почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом // Ультразв. и функц. диагн. – 2002. – №3. – С.10-19.

3. Кирсанова Т.В., Козловская Н.Л., Кушнир В.В. и др. Ультразвуковая доплерография почечных сосудов в диагностике поражения почек при тромботических микроангиопатиях // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10. №3-4. – С.219-225.

4. Козловская Н.Л. Сосудистое поражение почек при антифосфолипидном синдроме (Обзор литература) // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8. №3. – С.206-216.

5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – 3-е изд. доп. и перераб. – М.: Реал Тайм, 2007. – 416 с.

6. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литъерра, 2004. – с.

7. Ольхова Е.Е. Эхографические аспекты нефросклероза // Ультразв. диагн. в акуш., гинек, педиатр. – 2000. – №2. – С.136-142.

8. Оттева Э.Н., Глазун Л.О., Островский А.Б. Диагностическая ценность ультразвукового исследования при волчаночном нефрите // Тез. Всерос. конф. с участием «Медико-социальные проблемы костно-мышечных

заболеваний в XXI веке» // Науч.-практ. ревматология. – 2000. – №4. – С.82.

9. Полещук Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек. Обзор литературы // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8. №3. – С.225-232.

10. Gladman D., Ibanez D., Urowitz M.B. SLEDAI-K2 // J. Rheum. – 2002. – Vol.29. Suppl. – P.288-291.

11. Gladman D., Urowitz M.B., Goldsmith C. SLICC/ACR Damage index // Arthr. Rheum. – 1997. – Vol. 40. – P.809-813.

12. Liang M., Socher M.A., Roberts W.N. SLAM (Systemic lupus activity measurement) // Arthr. Rheum. – 1988. – Vol. 31 – P.817-825.

13. Lee S.K., Sheu C.S., Lin M.E., et al. Color Doppler Ultrasound evaluation of renal parenchymal diseases // Ultrasound in Med and Biol. – 1994. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P.161.

14. Petersen L.J., Petersen J.R., Ladefoged S.D., et al. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure // J Nephrol Dial Transplant. – 1995. – Vol. 10. №11. – P.2060-2064.

15. Petri M., Kasitanon N., Lee S.S., et al. Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise // Arthr. Rheum. – 2008. – Vol. 58. №6. – P.1784-1788.

Информация об авторах: 460048, г. Оренбург, Промышленная, 14-149. bugrov@pochta.ru, kanagornoiva@pochta.ru, Нагорнова Ксения Александровна – аспирант, Бугрова Ольга Викторовна – профессор, д.м.н., Столярова Елена Николаевна – заведующая отделением.

© СИМЕРЗИН В.В., КАЧКОВСКИЙ М.А., КИРИЧЕНКО Н.А., РУБАНЕНКО О.А. – 2010

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНОГО СТВОЛА

В.В. Симерзин, М.А. Качковский, Н.А. Кириченко, О.А. Рубаненко

(Самарский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., акад. РАМН, проф. Г.П. Котельников, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., доцент М.А. Качковский)

Резюме. Показано, что факторами, ассоциированными с наличием гемодинамически значимого стеноза артерий брахиоцефального ствола у больных ИБС, являются уровни ОХ, ХС ЛПНП, отражающие нарушения липидного обмена, а также уровни D-димера, фактора Виллебранда и фибриногена, свидетельствующие об активации каскада коагуляции.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, гемостаз, стеноз.

PECULARITIES OF THE LIPID METABOLISM AND HAEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC LESION OF BRACHIOCEFALIC TRUNK ARTERIES

Summary. Shown was, that factors, associated with the hemodynamically significant stenosis of arteries of brachiocefal trunk are levels of total cholesterol, low – density lipoproteins cholesterol reflecting lipid metabolism disturbances, and also the levels of D-dimer, von Willebrand factor and fibrinogen reflecting the activation of coagulation cascade.

Key words: atherosclerosis, dyslipidemia, hemostasis, stenosis.

Клинические проявления атеросклероза в виде ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний и атеросклероза периферических артерий являются основной причиной смертности населения [6]. Так, по данным ВОЗ в Российской Федерации в 2002 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляла 993,8 на 100 000 населения, на долю ИБС приходилось 49,7% смертей, в то время как на долю цереброваскулярных болезней – 37,2% [10]. В 2003 году был организован международный регистр REACH, в задачи которого входила оценка частоты встречаемости факторов риска и развития сердечно-сосудистых заболеваний у амбулаторных больных со стабильными проявлениями атеросклероза и множественными факторами риска [6,7]. В результате анализа российской популяции международного регистра REACH была выделена группа больных, имеющих очень высокий риск тромботических осложнений, к ним относились больные с поражением двух и более сосудистых бассейнов. Было показано, что у данных больных прирост частоты сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта за второй и третий годы наблюдения составил 120% и 179% соответственно по сравнению с первым годом [6]. Таким образом, актуальным представляется выявление наиболее чувствительных и специфичных лабораторных показателей, отражающих прогрессирование атеросклероза и определяющих риск развития сердечно-сосудистых событий у данной категории больных.

Цель работы: изучить показатели липидного обмена и системы гемостаза, ассоциированные с наличием стеноза артерий брахиоцефального ствола (БЦС) у больных с поражением двух сосудистых бассейнов.

Материалы и методы

В исследование было включено 79 больных ИБС с атеросклеротическим поражением артерий БЦС (44 мужчин и 35 женщин). Средний возраст больных составил $49,5 \pm 2,0$ лет. Диагноз атеросклеротического поражения артерий БЦС ставился на основании клинического, ультразвукового исследования (триплексное сканирование экстракраниальных отделов артерий БЦС), проводившегося на аппаратах Logiq-5 и Logiq-7 (США) с использованием мультисекторного линейного датчика 4-10 МГц и мультисекторного конвексного датчика 2,5-5 МГц. Гемодинамически значимыми считали стенозы более 50% (Р. Сао, 2000).

Все больные были разделены на 2 группы: 1 группа с гемодинамически незначимыми стенозами артерий БЦС и 2 группа с гемодинамически значимыми стенозами артерий БЦС. В 1 группу вошли 52 больных (29 мужчин и 23 женщины), средний возраст – $49,8 \pm 2,1$ лет, во 2 группу – 27 больных (15 мужчин и 12 женщин), средний возраст – $48,7 \pm 4$ лет. Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе имели 3 (5,8%) больных 1 группы и 4 (14,8%) – 2 группы. Артериальная гипертензия наблюдалась у 44 (84,6%) больных 1 группы и у 23 (85,2%) – 2 группы. У 8 (15,4%) больных 1 группы и у 3 (11,1%) – 2 группы наблюдалась желудочковая экстрасистолия. Имели в анамнезе ОНМК 4 (7,7%) больных 1 группы. Средний функциональный класс ХСН у больных 1 группы составил $1,5 \pm 0,2$, во 2 – $1,7 \pm 0,3$.

Всем больным определялся липидный спектр – общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеи-

дов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ). Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом на спектрофотометрическом анализаторе «Livia» (Cormay).

Для оценки состояния системы гемостаза проводилось определение протромбинового времени по А. Quick с расчетом протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с использованием набора «АПТВ-тест» фирмы «Технология-Стандарт», тромбинового времени (ТВ) с использованием набора «Тромбо-тест» фирмы «Технология-Стандарт», определение уровня фибриногена по Clauss, АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов по А.С. Шитиковой, D-димера с использованием набора «D-Dimer Test» фирмы «Roche Diagnostics», фактора Виллебранда (ФВ) с использованием набора «STA LIATEST vWF» фирмы «Roche Diagnostics».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 6.1. Сравнение двух разных групп по количественным признакам в условиях подчинения данных закону нормального распределения проводилось по t-критерию для несвязанных групп, в условиях неподчинения – по U-критерию Манна-Уитни. При проведении корреляционного анализа в условиях подчинения данных закону нормального распределения использовали оценку линейного коэффициента корреляции Пирсона, в условиях неподчинения – оценку коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Каротидный атеросклероз является маркером системного атеросклеротического процесса, затрагивающего как брахиоцефальные, так и коронарные артерии [13]. Имеющиеся литературные данные подтверждают тесную взаимосвязь между каротидным и коронарным атеросклерозом [8]. В различных исследованиях показано, что утолщение комплекса интима – медиа (КИМ) коррелирует с увеличением риска как цереброваскулярных, так и кардиоваскулярных заболеваний, а наличие атеросклеротических бляшек в каротидных артериях – с коронарным атеросклерозом и инфарктом миокарда [3,8].

При анализе показателей липидного обмена у всех больных, включенных в данное исследование, уровни

Таблица 1
Показатели липидного обмена у больных ИБС (M±m)

Показатели	Группы	1 (n=52)	2 (n=27)	p
ОХ, ммоль/л		$5,55 \pm 1,25$	$7,6 \pm 1,5$	$< 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л		$3,13 \pm 1,0$	$4,8 \pm 1,5$	$< 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л		$1,4 \pm 1,15$	$1,3 \pm 0,36$	нд
ТГ, ммоль/л		$2,7 \pm 4,0$	$2,49 \pm 1,6$	нд

Примечание: *M – среднее, m – стандартное отклонение.

ОХ, ЛПНП и ТГ находились выше целевого уровня, что в целом согласуется с данными предыдущих исследований [1,4]. У больных 2 группы, по сравнению с больными 1 группы, было выявлено повышение уровня

ОХ и ХС ЛПНП на 27,6% ($p < 0,001$) и 34,8% ($p < 0,001$) соответственно. Также у больных 2 группы выявлено снижение уровня ХС ЛПВП и ТГ на 7,1% и 7,8% соответственно, однако данные не достигли статистической значимости (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа с гемодинамически значимым стенозом артерий БЦС ассоциировался уровень ОХ и ХС ЛПНП, для всех показателей наблюдалась прямая умеренная корреляция. При расчете коэффициента детерминации (r^2) доля влияния ОХ, ХС ЛПНП на развитие гемодинамически значимого стеноза составила 42% и 33% соответственно (табл. 2). Для показателей ХС ЛПВП и ТГ корреляции с гемодинамически значимым стенозом артерий БЦС были статистически незначимыми.

Таблица 2
Показатели, ассоциированные со стенозом артерий БЦС

Показатели	r Пирсона	r^2	p
СА* БЦС и ОХ	0,65	0,42	0,0005
СА* БЦС и ХС ЛПНП	0,57	0,33	0,003

Примечание: *СА - стеноз артерий.

Таким образом, у больных с каротидным атеросклерозом отмечалось нарушение липидного обмена, наиболее выраженное у больных с гемодинамически значимыми стенозами артерий БЦС. При этом уровень ХС ЛПВП находился в пределах целевых значений. Более высокий уровень показателей липидного обмена во 2 группе больных указывает на необходимость использования у данных больных высокодозовой гиполипидемической терапии с целью быстрого достижения целевых уровней показателей липидного обмена, а также замедления прогрессирования, стабилизации и регресса каротидного атеросклероза. В данной работе была показана значимая ассоциация уровней ОХ, ХС ЛПНП со степенью стеноза артерий БЦС, что подтверждается данными предыдущих исследований [1,12].

Атеросклероз тесным образом связан с процессом тромбообразования, происходящим на поврежденной поверхности атеросклеротической бляшки [5]. В литературе имеется достаточно большое количество данных о взаимосвязи рутинных тестов системы гемостаза и каротидного атеросклероза, однако имеются противоречия в оценке взаимосвязи между уровнем фибриногена и каротидным стенозом [1,14]. В нашей работе уровни ПТИ, МНО, АЧТВ, ТВ, фибриногена у всех больных находились в пределах нормальных значений, однако при детальном анализе было выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена у больных с гемодинамически значимыми стенозами артерий БЦС на 12,8% ($p=0,02$) по сравнению с больными с гемодинамически незначимыми стенозами. АДФ – индуцированная агрегация тромбоцитов у больных с гемодинамически значимыми стенозами была на 18,8% ниже, чем у больных с гемодинамически незначимыми стенозами, однако различия были статистически незначимыми (табл. 3).

Таблица 3
Показатели гемостаза у больных ИБС ($M \pm m$)*

Показатели	Группы		p
	1 (n=52)	2 (n=27)	
ПТИ, %	105,0 \pm 13,6	102,9 \pm 9,3	нд
МНО	0,98 \pm 0,08	0,99 \pm 0,05	нд
АЧТВ, с	36,0 \pm 3,17	36,3 \pm 3,5	нд
Фибриноген, г/л	3,4 \pm 0,8	3,9 \pm 0,8	0,02
ТВ, с	17,7 \pm 2,9	18,1 \pm 1,15	нд
АДФ-агрегация, сек	19,2 \pm 15,2	15,6 \pm 1,5	нд

Примечание: *M – среднее, m – стандартное отклонение.

При проведении корреляционного анализа из вышеперечисленных показателей статистически значимая корреляция с наличием гемодинамически значимого стеноза была отмечена только для уровня фибриногена (r Пирсона=0,54, $r^2=0,29$, $p=0,005$), корреляция других показателей с наличием гемодинамически значимого стеноза не достигла статистической значимости.

Среди различных коагулологических факторов риска тромбозов в последнее время большое внимание уделяется D-димеру и фВ [2].

Однако в литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи данных показателей системы гемостаза и каротидного атеросклероза. Так, в некоторых работах была показана корреляция уровня D-димера с выраженностью каротидного атеросклероза [1], в то время как другие авторы указывают на отсутствие значимой корреляции между уровнем D-димера и степенью каротидного стеноза [14]. Также в некоторых работах было показано значимое повышение уровня фВ у больных с каротидными стенозами [11], в то время в других исследованиях не было показано значимой корреляции между фВ и толщиной КИМ [9].

По данным нашего исследования, уровень D-димера находился выше нормативных значений у больных обеих групп, однако у больных 2 группы его уровень был на 66,3% выше, чем у 1 группы ($p=0,03$). Уровень фВ у больных 2 группы был на 38,1% выше, чем у 1 группы ($p=0,036$) (табл. 4).

Таблица 4
Показатели гемостаза у больных ИБС ($M \pm m$)*

Показатели	Группы		p
	1 (n=52)	2 (n=27)	
D-димер, μ г/мл	0,54 \pm 0,12	1,6 \pm 1,1	0,03
фВ, %	97,0 \pm 19,6	156,7 \pm 51,5	0,036

При расчете коэффициента корреляции Спирмена наблюдалась достоверная прямая умеренная корреляция между уровнями D-димера и фВ и степенью каротидного стеноза (табл. 5).

Таблица 5
Показатели гемостаза, ассоциированные со стенозом артерий БЦС

Показатели	R Спирмена	p
СА* БЦС и D - димер	0,63	0,007
СА БЦС и фВ	0,58	0,03

Примечание: *СА-стеноз артерий.

Таким образом, у больных с наличием гемодинамически значимого стеноза наблюдается активация системы гемостаза, выражающаяся в значимом повышении уровней D-димера, отражающего активацию внутрисосудистого свертывания крови и активность системы фибринолиза, уровня фВ, отражающего выраженность дисфункции эндотелия и уровень фибриногена, характеризующего образование фибрина и отражающего повышенный риск развития тромбозов, по сравнению с больными с гемодинамически незначимым стенозом артерий БЦС. Следовательно, по нашим данным, вышеперечисленные показатели системы гемостаза являются наиболее информативными тестами, отражающими активацию каскада коагуляции у больных с распространенным атеросклерозом.

В ходе данного исследования было показано, что факторами, ассоциированными с развитием гемодинамически значимого стеноза артерий БЦС, являются уровень ОХ, D-димера, ХС ЛПНП, фВ и фибриногена. Вышеуказанные показатели отражают активацию системы гемостаза и фибринолитической системы на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у больных с наличием гемодинамически значимого

стеноза. Таким образом, данные больные имеют более высокий риск развития атеротромботических осложнений, по сравнению с больными с гемодинамически незначимыми стенозами, что диктует необходимость оценки состояния системы гемостаза у всех больных с поражением двух сосудистых бассейнов.

Таким образом, большие значения ОХ, ХС ЛПНП, D-димера, фВ и фибриногена у больных 2 группы по сравнению с 1 группой свидетельствуют о более развернутой стадии развития атеросклеротического процесса в артериях БЦС, при которой наряду с гемодинамиче-

ски и клинически значимыми проявлениями стеноза имеются указанные факторы риска перехода стабильной бляшки в нестабильную и некоторые из них, возможно, уже являются маркерами ее дестабилизации. В связи с изложенным, больные с гемодинамически значимыми стенозами в большей степени нуждаются в современной агрессивной липидкорректирующей терапии, которая влияет не только на все эти факторы развития и дестабилизации атеросклеротической бляшки, но и может служить альтернативой последующих реконструктивных операций на сосудах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахвледиани М.В., Воробьева Е.О., Эмухвари М.Г. и др. Корреляция некоторых биохимических и коагулологических параметров при атеросклерозе сонных артерий // Georgian Med. News. – 2009. – №176. – С.56-61.
2. Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии // Атеротромбоз. – 2009. – №1. – С.2-15.
3. Лопатин Ю.М. Бессимптомный атеросклероз при артериальной гипертензии: насколько эффективными в этой ситуации могут оказаться ингибиторы АПФ? // Consilium medicum. – 2006. – №11. – С.30-35.
4. Маклакова Е.В., Соколова Н.А., Леонова М.В. и др. Исследование антиатерогенной активности симvastатина у больных с каротидным атеросклерозом // Сердце. – 2008. – №4. – С.243-246.
5. Панченко Е.П. Атеротромбоз: Механизмы развития и реально проводимая терапия // Атеротромбоз. – 2008. – №1. – С.22-25.
6. Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. – 2009. – №10. – С.9.
7. Blatt D.L. on behalf of the REACH Regisrty Investigators. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // JAMA. – 2006. – №295. – P.180-189.

8. Gongora-Rivera F, Labreuche J, Jaramillo A., et al. Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke // Stroke. – 2007. – №38. – P.1203-1210.
9. Loghman H., Jogestrandb T., Agewallc S., et al. Prothrombin fragment 1+2 is associated with intima media thickness of the carotid artery in patients with myocardial infarction // Thromb. Res. – 2009. – №124(5). – P.526-530.
10. Mortality and burden of disease estimates for WHO Member States in 2004. – Geneva: World Health Organization, 2009.
11. Notó A.T., Bógeberg M.E., Amiral J., et al. Endothelial dysfunction and systemic inflammation in persons with echolucent carotid plaques // Thromb. Haemost. – 2006. – №96(1). – P.53.
12. Postley J.E., Perez A., Wong N.D., et al. Prevalence and distribution of sub-clinical atherosclerosis by screening vascular ultrasound in low and intermediate risk adults: the New York physicians study // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – №22(10). – P.1145-1151.
13. Sillesen H., Amarenco P., Hennerici M., et al. Atorvastatin Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Carotid Atherosclerosis // Stroke. – 2008. – №39. – P.3297-3302.
14. Soinne L., Saimanen E., Malmberg, et al. Association of the fibrinolytic system and hemorheology with symptoms in patients with carotid occlusive disease // Cerebrovasc. Dis. – 2005. – №20(3). – P.172-179.

Информация об авторах: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, (846) 264-78-80, e-mail: simerzi@mail.ru, kma10@yandex.ru, neron@samtel.ru, Симерзин Василий Васильевич – д.м.н., профессор кафедры, Качковский Михаил Аркадьевич – заведующий кафедрой, д.м.н., доцент, Кириченко Наталья Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры, заведующая приемным отделением, Рубаненко Олеся Анатольевна – врач-терапевт клиники факультетской терапии

© ИЛЮХИНА Л.Н., КРАСАВИНА Н.П., БАШКАТОВ В.А. – 2010

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л.Н. Илюхина, Н.П. Красавина, В.А. Башкатов
(Амурская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.А. Доровских)

Резюме. У больных бронхиальной астмой различной степени тяжести при целенаправленном обследовании выявлена патология гастродуоденальной зоны в виде рефлюкс-эзофагита, поверхностного и атрофического гастрита, дуоденита, эрозий, послеязвенных рубцовых деформаций. При этом лишь у 58,9% больных бронхиальной астмой имелись клинические проявления сопутствующей патологии. Сравнительный анализ частоты и характера поражения гастродуоденальной зоны позволил выявить особенности, заключающиеся в усугублении воспалительно-деструктивных процессов в зависимости от тяжести бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, патология гастродуоденальной зоны, эндоскопическая картина гастродуоденальной зоны.

CLINICAL AND ENDOSCOPIC FEATURES OF LESION OF GASTRODYODENAL ZONE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

L.N. Iljukhina, N.P. Krasavina, V.A. Bashkatov
(Amur State Medical Academy)

Summary. In the patients with bronchial asthma of various degree of severity during the examination a pathology of gastroduodenal zone in the form of reflux-ezophagite, superficial and atrophic gastritis, duodenitis, erosions, afterulcerative cicatricial deformations has been revealed. Thus, only in 58,9% of patients with bronchial asthma clinical manifestations of accompanying pathology have been revealed. The comparative analysis of frequency and character of lesion of gastroduodenal zone allowed to reveal the features, consisting in aggravation of inflammatory-destructive processes, depending on severity of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, pathology of gastroduodenal zone, endoscopic picture of gastroduodenal zone.

В последние годы повышенный интерес вызывает частое сочетание бронхиальной астмы (БА) с деструктивно-воспалительными поражениями эзофагогастродуоденальной зоны (ЭГДЗ) [1,2,4,10,11]. В публикациях последних лет содержатся неоднородные показатели вовлечения в патологический процесс ЭГДЗ при БА. По данным разных авторов, поражение ЭГДЗ у больных БА наблюдается в 50-90% случаев [5,8,9,12], что можно объяснить использованием различных методических подходов при изучении этой проблемы. Полное представление о состоянии ЭГДЗ у данной категории больных можно получить при целенаправленном исследовании.

Цель работы: изучение состояния ЭГДЗ у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести.

Материалы и методы

На базе специализированных пульмонологических отделений АОКБ и ДНЦ ФПД СО РАМН обследовано 108 больных БА легкой – ЛБА (n=18), средней – СБА (n=50), тяжелой степени – ТБА (n=40) в стадии обострения с аллергической (n=13), инфекционно-зависимой (n=20) и смешанной (n=75) формами БА, медиана возраста составила 45 (34-54) лет. Среди обследованных преобладали женщины – 64 (59,3%), мужчин было 44 (40,7%). У больных БА проведено исследование ЭГДЗ: целенаправленное изучение жалоб, анамнеза, указывающих на поражение ЭГДЗ, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).

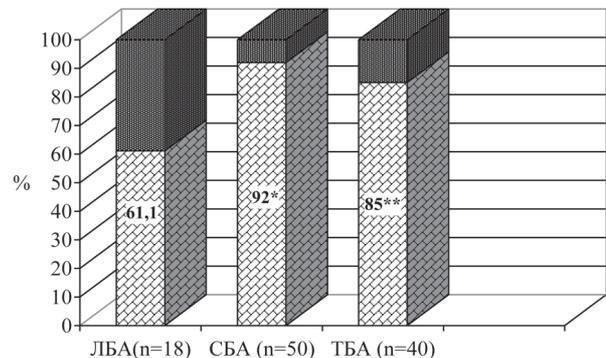
Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 6.0 и Excel 7.0. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описаны медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й процентиль – 75-й процентиль). Для определения значимости совпадений и различий характеристик исследуемых объектов применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона хи-квадрат. При количестве наблюдаемых частот менее 5 в какой-либо из ячеек для четырехпольных таблиц, использовался точный критерий Фишера. В связи с тем, что распределение полученных данных не соответствовало нормальному, использовались непараметрические критерии. При сравнении групповых количественных признаков применялся медианный тест Краскэла-Уоллиса, для попарных сравнений использовался критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для исследования зависимостей использовалась корреляция Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

Патология по данным ЭГДС выявлена у 91 (84,2%) больных БА, что подтверждает высокую частоту встречаемости поражения ЭГДЗ у больных БА [1,2,9,11,12]. Частота данной патологии у мужчин и женщин не отличалась: у мужчин она составила 86%, у женщин – 83,1%. Основной контингент с патологией исследуемой сферы пришелся как у мужчин, так и среди женщин на возраст, медиана которого составила 48 (39-58) лет.

Клинические проявления поражения ЭГДЗ были выявлены у 53 (58,9%) больных, при этом 37 (41,1%) больных жалоб не предъявляли. Болевой абдоминальный синдром не был ведущим в клинике, его наличие выявлено при целенаправленном сборе жалоб и анамнеза. Боли в животе с локализацией в эпигастрии и пилородуоденальной зоне беспокоили 19 (17,6%) больных БА и носили непостоянный характер, без связи с приемом пищи. Интенсивность боли в большинстве случаев была слабая и умеренная. Чувство дискомфорта в подложеч-

ной области отмечали 28 (25,9%) больных. В клинической картине ведущее место занимал диспептический симптомокомплекс. Жалобы на тошноту предъявляли 18 (16,7%) больных, метеоризм – 25 (23,2%), изжогу – 17 (15,8%) больных. Так, большинством авторов отмечены: стертость клинической картины заболевания, неотчетливость жалоб, что, возможно, связано с «затушеванностью» при их дыхательных расстройствах, атипичность проявлений болей [5], преобладание диспептического синдрома [8,9].



■ Патология ГДЗ ■ Без патологии ГДЗ
Примечание: различия между группами значимы, * - $p=0,002$; ** - $p=0,044$ в сравнении с ЛБА.

Рис. 1. Сравнительный анализ частоты встречаемости патологии ГДЗ по результатам ЭГДС в зависимости от степени тяжести БА.

В результате исследований С.М. Кириллова и соавт. (2008) было выявлено, что число больных с патологией ЭГДЗ увеличивается с нарастанием тяжести и продолжительности БА [1]. В нашем исследовании аналогично отмечалось значимое увеличение частоты встречаемости патологии ГДЗ при утяжелении степени БА. Так, при ЛБА патология ГДЗ зафиксирована у 11 (61,1%) больных, что значимо реже, чем при СБА – 46 (92%) больных ($\chi^2=9,31$, $p=0,002$), и при ТБА, при которой поражение ЭГДЗ выявлено у 34 (85%) больных ($\chi^2=4,07$; $p=0,044$) (рис. 1). Была отмечена положительная корреляционная связь между продолжительностью БА и тяжестью патологии ЭГДЗ (от воспалительных пора-



Примечание: различия значимы по сравнению с ЛБА * - $p=0,0499$; ** - $p=0,025$; *** - $p=0,037$.

Рис. 2. Частота поражений ГДЗ у больных БА в зависимости от степени тяжести по данным ЭГДС.

жений до эрозии и язв ($r=0,20$; $p<0,05$). Также было обнаружено, что длительность заболевания БА у лиц с патологией ЭГДЗ значимо больше, чем у больных БА без сопутствующей патологии ЭГДЗ: медиана продолжительности БА с сопутствующей патологией ЭГДЗ составила 12 (5-18) лет, без патологии ЭГДЗ – 8 (2-13) лет ($p=0,018$).

По данным ЭГДС рефлюкс-эзофагит был выявлен у 7 (7,7%) больных БА, при этом рефлюкс-эзофагит I степени наблюдался у 5 (5,5%), II степени – у 2 (2,2%) больных. Воспалительные изменения слизистой оболочки желудка выявлены у 71,5% больных, ДПК – у 52,8%, атрофический гастрит – у 11%, атрофический дуоденит – у 3,3%. Наблюдалась высокая частота эрозивных поражений слизистой оболочки ЭГДЗ с преимущественной локализацией в желудке (28,6%) и рубцово-язвенных поражений с локализацией в двенадцатиперстной кишке (12,1%). При сравнении особенностей поражения ЭГДЗ в зависимости от степени тяжести БА (рис. 2), выявлены значимо чаще эрозивно-язвенные поражения у больных ТБА (42,5%) по сравнению с больными ЛБА (16,7%) ($p=0,050$). Аналогично – с поражениями ЭГДЗ

воспалительного характера, у больных ТБА значимо чаще (70%) наблюдались данные изменения по сравнению с больными ЛБА (38,9%) ($p=0,025$). Атрофические процессы в слизистой оболочке ЭГДЗ преобладали также у больных ТБА (25%) ($p=0,037$), у больных ЛБА и СБА они встречались соответственно в 5,6% и 8,0% случаев.

Таким образом, анализ клинической картины показал, что больные, поступающие в отделение по поводу обострения БА, как правило, не акцентируют внимание на гастроэнтерологических проблемах, не имеющих, на их взгляд, отношение к БА. В основном, патология ЭГДЗ у больных БА имеет скрытое течение и имеет тенденцию к усугублению воспалительно-деструктивных процессов в зависимости от степени тяжести и продолжительности БА, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Наличие у больных различных вариантов сочетанной патологии, взаимовлияние болезней, приводящее в ряде случаев к их атипичному течению, требуют от практического врача индивидуализированного подхода к вопросам диагностики этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириллов С.М. Особенности патологии пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 46 с.
2. Корабельников Д.И. Клинико-морфологическое исследование гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 28 с.
3. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.
4. Немцов В.И., Александрова Р.А., Магидов М.Я. Особенности бронхиальной астмы у больных с патологией гастродуоденальной зоны // Аллергология. – 2002. – №4. – С.16-22.
5. Носенко К.А. Структурно-функциональная организация слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2006. – 27 с.
6. Петрова М.А., Гулеева Л.И., Кудреватых И.П. Особенности формирования, течения и лечения бронхиальной астмы, сочетанной с язвенной болезнью // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2000. – №3. – С.70-73.

7. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 413 с.
8. Чамсутдинов Н.У. Морфофункциональная характеристика желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2004. – №4. – С.162-165.
9. Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Пleshko Р.И. Патогенетические основы формирования и особенности течения эрозивных поражений гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. – №16. – С.59-66.
10. Чернявская Г. М., Белобородова Э.И., Устюжанина Е. В. и др. Эрозивные поражения гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. №11. – С.23-26.
11. Field S.K. Asthma and gastroesophageal reflux: another piece in the puzzle // Chest. – 2002. – №121. – P.1024-1027.
12. Stelmach I., Podsiadlowicz-Borzecka M., Juralowicz D., et al. Positive association between gastritis and Helicobacter pylori infection in children with atopic asthma // Abstract Book 22 Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Allergy as a Global Problem (EAACI 2003). – Paris, 2003. – P.143-144.
13. Stirling R.G., Chung K.T. Severe asthma: definition and mechanisms // Allergy. – 2001. – №56. – P.825-840.

Информация об авторах: 675027, г. Благовещенск, ул. Студенческая, 47, кв. 86, e-mail: iluhina08@rambler.ru, Илюхина Людмила Николаевна – ассистент, Красавина Надежда Павловна – д.м.н., профессор, Башкатов Василий Антонович – д.м.н., профессор.

© ВОРОНИНА Л.П., ПОЛУНИНА Е.А., НУРЖАНОВА И.В., ФАЛЧАРИ Р.А. – 2010

ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ КОЖНЫХ МИКРОСОСУДОВ ПРИ ИОНОФЕРЕЗЕ ЭНДОТЕЛИЙ – НЕЗАВИСИМОГО ВАЗОДИЛАТОРА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.В. Нуржанова, Р.А. Фалчари

(Астраханская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. О.С. Полунина)

Резюме. Для динамической оценки микрососудистой реактивности нами проводился ионофорез эндотелий – независимого вазодилатора у больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести. Было обследовано 38 больных БА средней степени тяжести, 41 больной с БА тяжелой степени и 30 соматически здоровых лиц. До лечения наблюдалось удлинение времени развития максимальной вазодилатации (111,05 с и 129,4 с при средней и тяжелой БА соответственно), снижение продолжительности вазодилатации (91,43 с и 83,13 с), а также снижение резерва капиллярного кровотока (127,93% и 127,14%). После проведенного лечения отмечалось дальнейшее снижение микрососудистой реактивности в виде удлинения времени развития вазодилатации у больных БА независимо от степени тяжести. При этом прирост времени восстановления кровотока наблюдался только у больных БА средней степени тяжести.

Ключевые слова: микрососудистая реактивность, бронхиальная астма, лазерная доплеровская флоуметрия.

THE PECULIARITIES OF SKIN MICROVESSELS REACTION TO IONTOPHORES OF ENDOTHELIUM – THE INDEPENDENT VASODILATATOR IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

L.P. Voronina, E.A. Polunina, I.V. Nurjanova, R.A. Falchari
(Astrakhan state medical academy)

Summary. The iontophoreses of endothelium was made for dynamic estimation of microvascular reactivity taking into consideration its independent vasodilatation in patients with bronchial asthma (BA) of different type. 38 patients with BA of mild severity, 41 patients with BA of heavy stage and 30 somatically healthy persons were observed. Before treatment there were found out the prolongation of time development of maximal vasodilatation (111,05 c and 129,4 c in case of mild and heavy BA), decrease of prolongation of vasodilatation (91,43 c and 83,13 c) and decrease of capillary blood stream reserve (127,93% and 127,14%). After proper treatment there were observed the further decrease of microvascular reactivity in the form of prolongation of the time development of vasodilatation in patients with BA without dependence on its severity. The growth of time restoration of blood stream was found only in patients with BA of mild severity.

Key words: microvessels reaction, bronchial asthma, laser doppler flowmetry.

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Заболеваемость БА растет как в России, так и за рубежом. Экономический ущерб от болезни связан не только с расходами на оказание помощи, но и с потерей работоспособности больных БА и их социальной дезадаптацией [1].

При БА вследствие влияния таких факторов, как гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ (цитокины, лейкотриены и др.), воздействия фармпрепаратов, применяемых длительно, а зачастую бесконтрольно, складываются “благоприятные” условия для повреждения микрососудов, развития эндотелиальной дисфункции. В связи с этим, становится очевидным, что оценка состояния микрососудов у больных БА имеет важное клиническое значение. В настоящее время появилась возможность оценить состояние кожных микрососудов и их реактивность по функциональным свойствам кожи, в частности, с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [2].

Цель исследования: динамическая оценка микрососудистой реактивности у больных БА в зависимости от степени тяжести с использованием эндотелий – независимого вазодилататора.

Материалы и методы

В общей сложности нами было обследовано 109 человек, из них 79 больных бронхиальной астмой и 30 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве группы контроля. Больные БА были распределены на две группы: первую группу составили 38 больных БА средней степени тяжести, вторую группу – 41 больной с БА тяжелой степени. Возраст обследованных больных колебался от 20 до 59 лет (средний возраст $42,14 \pm 1,6$ года). Средняя длительность заболевания составила $14,4 \pm 1,2$ лет. Лица контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с обследованными больными БА.

Для динамической оценки микрососудистой реактивности в ходе лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) мы осуществляли ионофоретическое введение эндотелий – независимого вазодилататора (ЭНВД) – 5% раствора нитропрусида натрия.

Оценивались следующие показатели: T2-T4 – время развития максимальной вазодилатации (время от начала ионофореза препарата до развития максимального значения показателя микроциркуляции), T4-T6 – время восстановления кровотока (время от максимальной вазодилатации до возвращения показателя микроциркуляции к исходным значениям) и РКК – резерв капиллярного кровотока (степень прироста показателя микроциркуляции в ответ на ионофорез препарата).

При проверке типа распределения данных выборки (графический метод, сравнение эксцесса и асимметрии, критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой по Лилиефору) было определено, что данные имеют не правильное распределение. Поэтому мы предпочли использовать в качестве центральной тенденции медиану, а в качестве показателей рассеяния данных – интерпро-

центильные размахи [3].

Результаты и обсуждение

Время T2-T4 у больных БА средней степени тяжести составило 111,1 [62,3; 150,5] с. Различия с показателем в группе контроля были статистически незначимы ($p=0,262$). У больных БА тяжелой степени время T2-T4 статистически значимо отличалось от показателей в группе контроля ($p=0,040$), а также от показателей в группе больных БА средней степени тяжести ($p=0,021$) и составило 129,4 с против 92,82 с в группе контроля (табл. 1).

Удлинение времени развития максимальной вазодилатации с нарастанием степени тяжести бронхиальной астмы отражает снижение чувствительности микрососудов к экзогенным вазодилататорам. Возможно, это является следствием общего снижения чувствительности рецепторов как микрососудистых, так и бронхиальных, на что указывает наличие отрицательной корреляционной зависимости средней силы между временем T2-T4 и приростом ОФВ1 в пробе с бронхолитиком $r=0,42$ ($p=0,009$).

Время T4-T6 у больных БА средней степени тяжести составило 91,43 с при значениях 5 и 95 перцентилей 69,5 с и 135,35 с соответственно, что было статистически значимо ниже ($p=0,002$) по сравнению с T4-T6 в группе контроля, где данный показатель составил 156, 71 с при значениях 5 и 95 перцентилей 35,34 с и 187,81 с соответственно. У больных с БА тяжелой степени T4-T6 составил 83,13 с, при значениях 5 и 95 перцентилей 67,9 с и 114,25 с соответственно, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля, однако статистически значимых различий с группой больных БА средней степени тяжести выявлено не было ($p=0,484$). Снижение продолжительности вазодилатации при прекращении ионофореза ЭНВД отражает уменьшение способностей к накоплению вазодилататора в сосудистой стенке и, как следствие, снижение функциональных возможностей микрососудов в поддержании вазодилатации.

Показатель РКК был статистически значимо снижен как при БА средней степени, так и при тяжелой степени тяжести ($p=0,063$ и $p=0,015$ соответственно) по сравнению с группой контроля. Указанный показатель при БА средней степени составил 127,93% [94,66; 198,89], против значения РКК в группе контроля 157,18% [107,9; 180,5]. При БА тяжелой степени тяжести РКК составил 127,14% [94,66; 190,89]. Различия между группами больных БА средней и тяжелой степени тяжести были статистически не значимы ($p=0,989$).

Снижение РКК у больных БА, не зависящее от степени тяжести, отражает уменьшение способности микрососудов к вазодилатации в ответ на введение экзогенного вазодилатирующего агента у больных данной группы.

После проведенного стационарного лечения время T2-T4 статистически значимо возросло по сравнению с

Таблица 1

Показатели эндотелий - независимой вазодилатации в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы в динамике (медиана, [5 и 95 процентиля])

Показатели	Контроль (n=30)	БА средней степени тяжести (n=38)	БА тяжелой степени тяжести (n=41)
До лечения			
T2-T4, с	92,82 [62,85; 113,45]	111,05 [62,3; 150,53] $p_1=0,262$	129,4 [67,1; 155,08] $p_1=0,040$ $p_2=0,021$
T4-T6, с	156,71 [35,34; 187,81]	91,43 [69,5; 135,35] $p_1=0,002$	83,13 [67,9; 114,25] $p_1=0,004$ $p_2=0,484$
РКК, %	157,18 [107,9; 180,5]	127,93 [94,66; 190,89] $p_1=0,063$	127,14 [75,15; 180,53] $p_1=0,015$ $p_2=0,989$
После лечения			
T2-T4, с	92,82 [62,85; 113,45]	183,71 [92,15; 273,55] $p_1=0,001$ $p_3=0,002$	187,1 [68,1; 152,02] $p_1=0,000$ $p_2=0,889$ $p_3=0,001$
T4-T6, с	156,71 [35,34; 187,81]	112,44 [21,11; 202,52] $p_1=0,005$ $p_3=0,023$	92,24 [25,3; 189,32] $p_1=0,005$ $p_2=0,328$ $p_3=0,189$
РКК, %	157,18 [107,9; 180,5]	136,39 [105,07; 280,26] $p_1=0,838$ $p_3=0,304$	134,98 [96,24; 234,48] $p_1=0,943$ $p_2=0,770$ $p_3=0,346$

Примечание: p_1 – статистические различия по сравнению с данными в группе контроля; p_2 – статистические различия по сравнению с данными в группе больных БА средней степени тяжести; p_3 – статистические различия по сравнению с данными до лечения.

данными до лечения ($p=0,002$) и составило 183,71 с при интерпроцентильном размахе 92,15 с и 273,55 с. Отличия от показателей в группе контроля стали статистически значимы ($p=0,001$). У больных с БА тяжелой степени тяжести время T2-T4 также статистически значимо ($p=0,001$) возросло до 187,1 с, при интерпроцентильном размахе 68,1 с и 152,02 с. Различия с контролем остались статистически значимы ($p=0,000$), при отсутствии статистически значимых различий с группой больных БА средней степени тяжести ($p=0,989$). Увеличение времени развития максимальной вазодилатации на ионофорез ЭНВД, продолжающееся и после стихания обострения, указывает, возможно, на угнетающее влияние лечения на чувствительность микрососудов. Время T4-T6 у больных БА средней степени тяжести после лечения статистически значимо ($p=0,023$) возросло, по сравнению с данными при поступлении и составило 112,44 с при интерпроцентильном размахе 21,11 с и 202,52 с. Однако различия с группой контроля оставались статистически значимы ($p=0,005$). У больных БА тяжелой степени T4-T6 составил 92,24 с при значении

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2006. – 160 с.
2. Лазерная доплеровская флоуметрия микроцирку-

лях 5 и 95 процентилях 25,3 с и 189,32 с соответственно. Различия с данными при поступлении были статистически незначимы ($p=0,189$), при сохранившихся статистически значимых различиях с группой контроля ($p=0,005$). Незначительная динамика времени восстановления кровотока у больных БА средней степени тяжести и отсутствие динамики при тяжелой астме указывали на то, что функциональная способность микрососудов к поддержанию вазодилатации не восстанавливалась после проведенного лечения.

Показатель РКК у больных БА средней степени тяжести после проведенного лечения составил 136,39% [105,07; 280,26]. Различия с данными при поступлении и в группе контроля были статистически незначимы ($p=0,304$ и $p=0,838$). У больных БА тяжелой степени указанный показатель составил 134,98% [96,24; 234,48], что статистически незначимо отличалось от данных при поступлении ($p=0,346$). Однако различия с группой контроля стали статистически незначимы ($p=0,943$). Отсутствие выраженной динамики РКК при БА средней степени тяжести и значимых различий с группой контроля указывает на то, что данный показатель мало зависит от способности микрососудов к собственной выработке вазодилататоров, а является реакцией на экзогенный раздражитель. Незначительный прирост данного показателя при тяжелой БА является следствием изначально более низкого значения при поступлении.

Таким образом, микрососудистую реактивность у больных бронхиальной астмой стало возможным оценить по функциональным свойствам кожи, в частности, с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, дополненной ионофоретическими пробами.

Так, у больных БА наблюдалось удлинение времени развития максимальной вазодилатации, снижение продолжительности вазодилатации, а так же снижение РКК при ионофорезе ЭНВД у больных БА с нарастанием степени тяжести по сравнению с группой контроля как до лечения, так и после. Незначительная динамика времени восстановления кровотока у больных БА средней степени тяжести и отсутствие динамики при тяжелой степени тяжести указывало на то, что функциональная способность микрососудов к поддержанию вазодилатации не восстанавливалась после проведенного лечения. А увеличение времени развития максимальной вазодилатации на ионофорез ЭНВД, продолжающееся и после стихания обострения, указывает, возможно, на угнетающее влияние лечения на чувствительность микрососудов.

ляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.

3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Информация об авторах: Тел. (8512)-63-10-13, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru, Воронина Людмила Петровна – к.м.н., доцент, Полунина Екатерина Андреевна – интерн, Нуржанова Ирина Викторовна – к.м.н., ассистент, Фалчари Руслан Альбертович – ассистент

АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИЙ ВИДА *BACILLUS THURINGIENSIS* И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ЭТИХ БАКТЕРИЙ

Г.Б. Талалаева

(Иркутский государственный университет, ректор – д.х.н., проф. А.И. Смирнов, кафедра микробиологии, зав. – д.б.н., проф. Б.Н. Огарков)

Резюме. Проведены сравнительные исследования Н- и О-антигенов бактерий вида *Bacillus thuringiensis*. Установлена высокая специфичность О-антигена энтомопатогенных кристаллообразующих бактерий в сравнении с их Н-антигеном. Проведенные исследования позволили выявить четкие различия свойств соматического антигена между *Bac. thuringiensis* и *Bac. cereus* при совпадении у этих двух видов морфологических и физиолого-биохимических признаков.

Ключевые слова: *Bac. thuringiensis*, Н- и О-антигены.

ANTIGENIC CHARACTERISTICS OF BACTERIA *BACILLUS THURINGIENSIS* AND THEIR APPLICATION IN BACTERIA'S DIFFERENTIATION

G.B. Talalajeva

(Irkutsk State University, Irkutsk)

Summary. The comparative researches of H- and O-antigens of bacteria of species *Bacillus thuringiensis* have been conducted. The researches established high specificity of O-antigen of entomopathogenic graining bacteria in comparison with their H-antigen. The conducted studies allowed to reveal the clear differences of properties of somatic antigen between *Bac. thuringiensis* and *Bac. cereus* in coincidence of morphocultural and physiologic-biochemical features in these two species.

Key words: *Bac. thuringiensis*, H- antigen, O- antigen.

Кристаллообразующие бактерии являются промышленными продуцентами энтомопатогенных препаратов, используемых в защите растений от насекомых вредителей.

В 60–80 гг. прошлого столетия эти препараты успешно заменяли ядохимикаты в защите растений, среди которых преобладали хлор- и фосфорорганические пестициды. И те, и другие вызывают различные патологические изменения в организме человека, например, хлорофос, обладает канцерогенным и эмбриотропным действием. Практическое использование энтомопатогенных бактериальных препаратов, продуцентами которых являются энтомопатогенные бактерии *Bac. thuringiensis*, доказало их безопасность для здоровья человека.

В 1911–1915 гг. Э. Берлинер выделил из погибших гусениц мельничной огневки на мукомольной фабрике в Тюрингии бактерию, вызвавшую массовую гибель огневки, и сделал относительно подробное описание ее морфологических и физиологических особенностей, закрепив тем самым за собой приоритет первого исследования свойств энтомопатогенных бактерий.

Следующий период, вплоть до начала 50-х годов XX века, был этапом выявления разными авторами из природных источников аналогичных бактерий и создания коллекции штаммов. В это же время обнаружен один из ключевых признаков этих бактерий – способность образовывать внутриклеточные кристаллообразные включения, обладающие для некоторых видов насекомых токсическими свойствами. В патогенезе заболевания, вызываемого кристаллообразующими энтомопатогенными бактериями, имеет место преемственность двух процессов: токсического и септического. Первые исследования и публикации по данному вопросу сделаны А.М. Хеймпелом и Т.А. Ангусом. Но, несмотря на открытие и описание указанного ключевого признака (образование эндотоксигенных кристаллов), данные бактерии считались в большей степени идентичными известной спорообразующей бактерии *Bac. cereus*. Далеко не все специалисты в этой области были согласны с таким утверждением. И, очевидно, несогласие и привело к компромиссному предложению выделить в систематике споробразующих бактерий группу энтомопатогенных бактерий *cereus-thuringiensis*. Второй эпитет «*thuringiensis*» взят из названия вида энтомопатогенной бактерии (*Bac. thuringiensis*), изученной Э. Берлинером. Эта условная группа *cereus-thuringiensis* энтомопатоген-

ных бактерий не имела ранга таксона [2]. Этап с 60-х годов прошлого столетия и по настоящее время, можно считать периодом продолжающегося накопления коллекционного материала – штаммов энтомопатогенных бактерий и описанием их функциональных особенностей. За этот период было предложено несколько классификаций, схем, ключей по дифференциации кристаллообразующих энтомопатогенных бактерий. Появилось понятие «бактерии вида *Bacillus thuringiensis* Berliner», в котором отражены и приоритет Э. Берлинера, давшего наименование вида по описанному им типовому штамму этих бактерий, а также их уникальность по физиологическим свойствам. Наибольшее признание получили классификации, предложенные французскими исследователями Н. De Barjac, А. Bonnefoi, Е. Frachon [4,5,6]. В основе этих классификаций лежит внутривидовая дифференциация *Bac. thuringiensis* по различающимся совокупностям биохимических и антигенных свойств.

При идентификации новых штаммов кристаллообразующих энтомопатогенных бактерий мы используем дифференциальные ключи, дендрограммы, составленные специально для этих бактерий [5,6]. Новым в познании этих бактерий является определение свойств их соматического антигена [1,2,3]. Целью работы явились сравнительные исследования Н- и О-антигенов бактерий вида *Bacillus thuringiensis*.

Материалы и методы

Для получения диагностических сывороток использовались типовые штаммы бактерий вида *Bac. thuringiensis* (табл. 1). Маточные культуры типовых штаммов пересеивали в пробирки на скошенный мясопептонный агар (МПА), двух-трехкратно пассировали в U-образных трубках в полужидком МПА (агар-агара – 0,2%) в течение 18 часов с последующим пересеиванием культуры в пробирки с мясо-пептонным бульоном (МПБ) и культивированием материала при 28–30°C. Через 24 часа 1 мл бульонной культуры высевали на МПА в чашку Петри. Выращивание посевов производили при таком же температурном режиме; 18–24-часовые культуры смывали с поверхности МПА физиологическим раствором. Титр клеток в рабочей суспензии составлял 2 млрд/мл. Часть суспензии использовали как Н-антиген. В этом случае в качестве консерванта в суспензию добавляли формалин в количестве 0,05%. Другую часть су-

Типовые штаммы бактерий вида *Bac. thuringiensis*

№№ штаммов	Биохимический вариант	№№ штаммов	Биохимический вариант	№№ штаммов	Биохимический вариант
1	berliner	8	galleriae	15	darmstadiensis
2	finitimus	9	canadensis	16	caucasicus
3	alesti	10	subtoxicus	17	toumanoffi
4	kurstaki	11	entomocidus	18	thompsoni
5	sotto	12	aizawai	19	pakistani
6	dendrolimus	13	morrisoni	20	israelensis
7	kenyae	14	tolworthi		

спензии использовали для приготовления О-антигена. Приготовление данного антигена связано с 2-х часовым прогреванием клеточной суспензии в стерильных пробирках в кипящей водяной бане. Применение данного способа приводит к разрушению термолабильных компонентов бактериальной клетки, в частности, жгутиков.

Таблица 2

Схема введения антигена

Дни инъекций	Дозы (мл), введенные	
	внутривенно	подкожно
Первый	-	0,5
Четвертый	0,5	-
Седьмой	0,5	0,5
Одиннадцатый	0,8	0,8
Пятнадцатый	1,0	1,0
Девятнадцатый	1,5	1,5
Двадцать третий	2,0	2,0

Полученный таким образом О-антиген представляет собой термостабильный клеточный компонент, в отличие от Н-антигена. Приготовленные антигены хранились в холодильнике при температуре +3°C в течение месяца.

Для иммунизации отбирались здоровые кролики, первоначальный вес которых равен 2,5-3 кг. 20 особей использовали для гипериммунизации Н-антигеном, а другие 20 особей – для гипериммунизации О-антигеном. Применялась схема комбинированного введения антигенов: половина доз Н- и О-антигенов вводилась внутривенно в краевую вену уха животного, другая часть дозы – подкожно в бедро кролика. Интервал между инъекциями составлял 3-4 дня (табл. 2).

Если учесть, что титр клеток в используемых суспензиях равнялся 2 млрд. в 1 мл физиологического раствора, то общее количество введенных животному бактерий в течение всего цикла гипериммунизации составляло 25 млрд.

Через 7 и 14 дней после последней инъекции производился забор крови из вены уха в количестве 30-40 мл. Кровь, собранную в стерильные пробирки, помещали на 20-30 мин в термостат при 37°C и затем в холодильник на 24 часа при 5°C с последующим отделением сыворотки в отдельные стерильные емкости. В качестве консервантов в полученные Н- и О-сыворотки добавляли или хинозол, или борную кислоту в количестве 0,05%. Полученные сыворотки хранили в холодильнике при 3°C.

В исследовании использованы экспериментальные животные (кролики), все манипуляции выполнялись с соблюдением принципов гуманности, и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). В результате исследований ни одно лабораторное животное

не пострадало.

Для определения титра антител в сыворотках ставились реакции агглютинации (РА) при взаимодействии антигенов с антителами в растворе электролита в объемном варианте, в пробирках. За титр антител в сыворотке принималось ее конечное разведение, в котором наблюдалась отчетливая агглютинация соответствующего антигена. Было установлено, что максимальные разведения полученных нами Н- и О-сывороток составили соответственно 1:25600 и 1:800.

Для определения сравнительных свойств Н- и О-антигенов бактерий вида *Bac. thuringiensis* проводилась перекрестная сероагглютинация: каждая из 20-ти сывороток, полученных к Н-антигену типового штамма соответствующего биоварианта *Bac. thuringiensis*, использовалась в постановке РА с Н-антигенами 20-ти других биовариантов данного вида (отдельно в каждом случае).

По аналогичной схеме нами определены свойства 20-ти полученных О-сывороток и О-антигенов *Bac. thuringiensis*. Антигенные свойства бактерий вида *Bac. thuringiensis* сравнивались с антигенными свойствами *Bac. cereus*.

Результаты и обсуждение

Кристаллообразующие энтомопатогенные бактерии, относящиеся к виду *Bac. thuringiensis*, различаются по ряду признаков: образованию ацетилметилкарбинола, лецитиназы, протеазы, амилазы, пигмента, алкогольдегидрогеназы, способности ферментировать сахарозу, маннозу, эскулин, салицин и другим признакам. Различия по данным признакам отражены в биохимических вариантах [4,5,6].

Н. De Barjac, A. Bonnefoi [4,5] установили, что ряд указанных биовариантов различаются между собой и

Таблица 3

Дифференциация бактерий вида *Bac. thuringiensis* по свойствам Н- и О-антигенов

№№ пп	Биохимический вариант	Н-антиген	О-антиген	Серологический вариант (антигенная формула)
1	berliner	1	1	H ₁ O ₁
2	finitimus	2	2	H ₂ O ₂
3	alesti	3a	3	H _{3a} O ₃
4	kurstaki	3a3b	4	H _{3a3b} O ₄
5	sotto	4a4b	5	H _{4a4b} O ₅
6	dendrolimus	4a4b	6	H _{4a4b} O ₆
7	kenyae	4a4c	7	H _{4a4c} O ₇
8	galleriae	5a5b	8	H _{5a5b} O ₈
9	canadensis	5a5c	9	H _{5a5c} O ₉
10	subtoxicus	6	10	H ₆ O ₁₀
11	entomocidus	6	11	H ₆ O ₁₁
12	aizawai	7	12	H ₇ O ₁₂
13	morrisoni	8	13	H ₈ O ₁₃
14	tolworthi	9	14	H ₉ O ₁₄
15	darmstadiensis	10	15	H ₁₀ O ₁₅
16	caucasicus	10	16	H ₁₀ O ₁₆
17	toumanoffi	11	17	H ₁₁ O ₁₇
18	thompsoni	12	18	H ₁₂ O ₁₈
19	pakistani	13	19	H ₁₃ O ₁₉
20	israelensis	14	20	H ₁₄ O ₂₀

по свойствам Н-антигена (табл. 3). Вместе с тем, в некоторых случаях Н-антиген не является высоко специфичным (варианты *alesti*, *kurstaki*, *sotto*, *dendrolimus*, *kenyae*, *galleriae*, *canadensis*, *subtoxicus*, *entomocidus*, *darmstadiensis*, *causicus*).

Результаты наших исследований свидетельствуют, что биоварианты, относящиеся по свойствам Н-антигена к 3, 4, 5, 6 и 10 серовариантам, обладают специфическими О-антигенами, а это очень важно при использовании антигенных свойств в дифференциации и идентификации кристаллообразующих бактерий вида *Bac. thuringiensis*.

Мы предлагаем в наименовании этих бактерий, наряду с названием биоварианта, приводить и их полную антигенную формулу, в которой отражены свойства Н- и О-антигенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Талалаева Г.Б., Покровская Л.А. О-антиген бактерий вида *Bac. thuringiensis* // Селекция микроорганизмов. – Иркутск, 1978. – С.113-122.
2. Талалаева Г.Б. Принципы и методические подходы в классификации и идентификации энтомопатогенных кристаллообразующих бактерий // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра. – Иркутск, 2003. – № 7. – С.95-97.
3. Чемерилова В.И., Секерина О.А., Талалаева Г.Б. Анализ морфологических вариантов, возникающих при S→R диссо-

Примеры полных наименований кристаллообразующих энтомопатогенных бактерий:

1. *Bac. thuringiensis*, biovar berliner, serovar H₁O₁
2. *Bac. thuringiensis*, biovar dendrolimus, serovar H_{4a4b}O₆
3. *Bac. thuringiensis*, biovar sotto, serovar H_{4a4b}O₅

Проведенные нами исследования физиолого-биохимических, антигенных, морфокультуральных свойств штаммов бактерий, относящихся к двум видам – *Bac. cereus* и *Bac. thuringiensis*, а также штаммов, утративших способность образовывать кристаллы эндотоксина, и выделенных из популяций *Bac. thuringiensis*, позволили выявить четкие различия свойств соматического антигена между *Bac. cereus* и *Bac. thuringiensis* при совпадении у этих двух видов морфокультуральных и физиолого-биохимических признаков.

циация у *Bacillus thuringiensis* // Микробиология. – 2007. – Т. 76. №4. – С.507-514.

4. Barjac H., Bonnefoi A. A classification of strain of *Bacillus thuringiensis* Berliner with a key to their differentiation // *Invert Pathol.* – 1968. – Vol. 11, №9. – P.333-348.

5. Barjac H., Bonnefoi A. Misse au point sur la classification des *Bacillus thuringiensis* // *Entomophaga.* – 1973. – Vol. 18. №1. – P.5-17.

6. Barjac H., Frachon E. Classification of strain of *Bacillus thuringiensis* // *Entomophaga.* – 1990. – Vol. 35. №2. – P.233-240.

Информация об авторе: 664003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5, тел. (3952) 24-18-70 (добав. 104), e-mail: nadin_buk@mail.ru
Талалаева Галина Борисовна – доцент, к.б.н.

© ФИЛАТОВ В.В., ТЕЛЯТНИКОВА Л.И., ДОЛГИХ В.Т. – 2010

АРГОННО-ПЛАЗМЕННАЯ КООГУЛЯЦИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ОПЕРАТИВНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

В.В. Филатов¹, Л.И. Телятникова¹, В.Т. Долгих^{1,2}

(¹МУЗ ГК «Больница скорой медицинской помощи №1», гл. врач – д.м.н., проф. С.И. Филиппов;

²Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии и с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Обследовано и пролечено 39 больных с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлено, что аргонно-плазменная коагуляция в 85,7% случаев уже после однократного сеанса позволяет достичь окончательного гемостаза. Отмечено, метод аргонно-плазменной коагуляции следует применять в течение первых 24-48 часов с момента поступления больного в стационар или при первой диагностической фиброгастро-дуоденоскопии.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аргонно-плазменная коагуляция.

ARGON-PLASMATIC COAGULATION AS AN ALTERNATIVE TO OPERATIVE INTERVENTION

V.V. Filatov¹, L.I. Telyatnikova¹, V.T. Dolgikh^{1,2}

(¹Emergency Care Hospital № 1, ²Omsk State Medical Academy)

Summary. 39 patients with bleeding from peptic ulcers were examined and treated. It has been found that in 85,7% of the cases argon-plasmatic coagulation enables to achieve terminal hemostasis just after a single-phase session. Argon-plasmatic coagulation method, as has been noted, should be used within the first 24-48 hours of admission to a hospital or during the first diagnostic fibrogastroduodenoscopy.

Key words: peptic ulcer, argon-plasmatic coagulation.

Язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) страдает 10-15% населения (в РФ это порядка 1,5 млн. человек) [2,10]. Язвенная болезнь в 13-21% случаев осложняется кровотечением [3,6]. Подозрение на желудочно-кишечные кровотечения является абсолютным показанием к госпитализации больного в стационар хирургического профиля [1,4,12]. В стационаре в неотложном порядке осуществляется диагностика источника кровотечения, динамическое наблюдение и при необходимости оперативное лечение [7]. Возможности эндоскопического воздействия расширяются с каждым годом. Задачами лечебной эндоскопии, помимо визуализации источника кровотечения, в настоящее время являются: остановка

продолжающегося кровотечения, профилактики рецидива, а также ускорение сроков эпителизации дефектов слизистой оболочки [5,9]. В помощь аппликационному методу воздействия на источник кровотечения, эффективному только в условиях состоявшегося кровотечения, пришла инъекционная методика. Она позволяет за счет инъекции в подслизистую оболочку склерозантов: гипертонического раствора с адреналином, этоксисклерола, эпинефрина и др. осуществлять гемостаз в условиях продолжающегося кровотечения [13]. Эффект достигается за счет механического сдавления кровоточащего сосуда, местного сосудосуживающего действия, а также усиления тромбообразования. Окончательный гемостаз при этой методике удается достигнуть в 75-

96% случаев [8,9,11]. Электрокоагуляция имеет несколько модификаций и позволяет за счет поверхностной коагуляции тканей остановить кровотечение в 81-94% случаев. Рецидивы кровотечения в зависимости от модификации встречаются в 12-34% случаев [8,9]. Метод не исключает возможность перфорации органа (например, при глубокой язве). Клипирование кровоточащего сосуда – одна из новых методик (появилась в 1995 г.) механического пережатия сосуда, требует серьезной премедикации больного и высоких мануальных навыков эндоскописта. Метод эффективен в 86,5% случаев [8].

Аргонно-плазменная коагуляция (АПК) как разновидность лазерной фотокоагуляции известна давно. Аргонный лазер оказывает коагулирующее действие на слизистую и подслизистую оболочки, не затрагивая мышечный слой, что свидетельствует о его безопасности. В клиническую практику метод вошел в 1991 году с разработкой специальных зондов-аппликаторов. Это электрохирургический монополярный бесконтактный метод воздействия на биологические ткани высокочастотным током с помощью ионизированного (электропроводящего) аргона (аргоновой плазмы). Гемостатический эффект достигается за счет «выжигания» биологической ткани – создания равномерной по площади и глубине зоны коагуляционного некроза. По глубине он не превышает 3 мм, т.е. не доходит до мышечного слоя. В МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» методика аргонно-плазменной коагуляции кровоточащих гастродуоденальных язв используется с июня 2009 года.

Материалы и методы

В работе содержатся результаты использования аргонно-плазменной коагуляции для гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях с июня по декабрь 2009 г. Появление новой методики в арсенале клинициста – это всегда радостное событие, связанное с надеждой на усовершенствование лечения, и соответственно,

Один раз коагуляция выполнялась при кровотечении из полипа после взятия биопсии. Во всех случаях удалось достичь надежного окончательного гемостаза. Большую часть составили больные, страдавшие язвенной болезнью. Распределение больных в зависимости от классификации по J.Forrest представлено в табл. 2.

Что касается остановки активного струйного кровотечения (F1a) с помощью АПК, то в этих двух случаях ситуация развивалась следующим образом: при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) находили рыхлый сгусток, плохо фиксированный ко дну язвы, который во время эндоскопии отделялся от слизистой, и визуализировался кровоточащий сосуд. В этот момент выполнялась АПК дна язвы и сосуда. В одном случае этому предшествовал инъекционный гемостаз с помощью 30% этилового спирта с адреналином. Окончательный гемостаз удалось достичь в обоих случаях. Следует заметить, что АПК – метод очень чувствительный к качеству подготовки больного. Плохо промытый желудок, наличие пищевых масс, промывных вод, крупных сгустков затрудняют, а еще чаще делают невозможным проведение коагуляции. Этот «недостаток» метода диктует особенности его применения. АПК не всегда можно использовать на первой ФГДС в момент продолжающегося кровотечения, а только спустя некоторое время (12-48 час), когда язвы очистятся, крупные сгустки подвергнутся фрагментации и миграции по желудочно-кишечному тракту. Отдельные авторы предлагают для ускорения этого процесса использовать различные прокинетики [8].

В наших исследованиях АПК на первой же диагностической ФГДС удавалось провести у 17 (45%) больных. В остальных случаях АПК проводилась при повторной, либо контрольной ФГДС спустя 2-72 ч после первой эндоскопии. Наиболее удачным, с нашей точки зрения, является такой подход в применении эндоскопических методик, когда на первой, диагностической ФГДС выясняется источник кровотечения. При наличии продолжающегося кровотечения (F1a,b) проводится эндогемостаз инъекционным методом. Затем, при повторной (она же контрольная, динамическая) ФГДС (спустя 6-24 ч) осуществляется аргонно-плазменная коагуляция язвы. По такой «схеме» было пролечено 8 пациентов (время экспозиции составило от 8 часов до 3 суток), и ни в одном случае не было рецидива кровотечения.

Наибольшее число коагуляций проведено при наличии тромбированного сосуда в язве (18 больных), а также висящего сгустка (3 больных). При этом формировался плотный струп на поверхности язвы, крупные сгустки обрабатывались в режиме «фульгур», что приводило к их полимеризации и ретракции. Расположение язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке представлено в табл. 3.

Традиционно считающиеся не вполне «удобными» для эндоскопических манипуляций малая кривизна и задняя стенка желудка, а также и совсем неудобные кардиальный и субкардиальные отделы, дно желудка, луковица ДПК, особенно при ее рубцовой деформации, представлены в полном объеме. Следует отдельно остановиться на тех случаях, когда после АПК мы получали рецидив кровотечения из тех же источников. Таких случаев было 5, т.е. из 35 случаев эрозивно-язвенного по-

Распределение больных в зависимости от источника кровотечения

Источник кровотечения	Количество АПК
Острые эрозии желудка	3
Острая язва желудка	2
Хроническая язва желудка	14
Острая язва двенадцатиперстной кишки	5
Хроническая язва двенадцатиперстной кишки	8
Синдром Мэллори-Вейса	3
Рак желудка, осложненный распадом и кровотечением	3
Кровотечение из полипа после взятия биопсии	1
Кровотечение из послеоперационного рубца	1

улучшение помощи пациенту. Нами проанализированы результаты лечения 39 больных, у которых с целью остановки гастродуоденального кровотечения использовалась методика АПК. Мужчин было 28, а женщин – 11 в возрасте от 22 до 85 лет. Для эндоскопического описания источника кровотечения при язвенном поражении мы использовали шкалу J.Forrest, предложенную в 1974 году. Распределение больных в зависимости от источника кровотечения представлено в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Как следует из табл. 1, трижды АПК использовалась при остром эрозивном процессе в желудке, трижды – при синдроме Мэллори-Вейса (при этом в двух случаях разрыв слизистой располагался в кардиальном отделе желудка, в одном случае в нижней трети пищевода).

Таблица 2
Распределение больных, согласно классификации J.Forrest (1974)

Forrest	Количество больных
F1a	2
F1b	8
F2a	18
F2b	3
F2c	4

Таблица 3
Топография язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке

Локализация язвы	Количество проведенных АПК
Желудок	
Кардиальный и субкардиальный отделы	7
Передняя стенка тела желудка	2
Задняя стенка тела желудка	2
Малая кривизна тела желудка	3
Передняя стенка дна желудка	2
Задняя стенка дна желудка	2
Малая кривизна дна желудка	4
Пилорический отдел	1
Двенадцатиперстная кишка	
Большая кривизна	1
Малая кривизна	3
Передняя стенка	3
Передне-верхняя стенка	2
Нижняя стенка	1
Задняя стенка	2

ражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта с помощью АПК окончательный гемостаз удалось достичь в 30 (85,7%) случаях. Возраст этих больных составлял от 36 до 69 лет, и это были мужчины. Рецидивы кровотечения возникали в интервале от 15 часов до 7 суток после выполненной аргонно-плазменной коагуляции. Трое из этих пяти больных в момент проведения ФГДС и АПК находились в состоянии геморрагического шока 1-2 степени с низкими показателями АД, высокой

ЧСС, низким уровнем гемоглобина и показателя гематокрита. Централизация кровообращения даже в течение короткого промежутка времени приводила к гипоперфузии, недостаточной оксигенации и нарушению метаболизма в стенке желудка, замедляя заживление и рубцевание язвы.

У двух больных имелись онкологические заболевания органов желудочно-кишечного тракта в стадии декомпенсации. Двое больных были прооперированы: в одном случае была выполнена резекция 2/3 желудка, в другом – гастротомия и прошивание кровоточащего сосуда. Третьим больным был осуществлен повторный эндогемостаз: в одном случае путем инъекции 30% спирта и адреналина, в другом – повторной АПК. В третьем случае использован комбинированный гемостаз: инъекция+АПК. Все больные были выписаны из стационара с положительной динамикой.

Таким образом, аргонно-плазменная коагуляция в 85,7% случаев даже после однократного сеанса позволяет достичь окончательного гемостаза при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. Метод АПК следует применять в течение первых 24-48 часов с момента поступления больного в стационар (либо от начала кровотечения) или при первой же диагностической фиброгастродуоденоскопии. Метод АПК хорошо сочетается с другими эндоскопическими методами, в частности с инъекционными. Особо угрожаемыми по рецидиву кровотечения являются больные, которые перед или во время фиброгастродуоденоскопии и аргонно-плазменной коагуляции находились в состоянии геморрагического шока. Эта группа больных требует проведения полноценного консервативного лечения, включающего инфузионно-трансфузионную терапию, парентеральные формы ингибиторов протонной помпы и усиленный динамический контроль с возможным использованием всего арсенала эндоскопических методик, в т.ч. АПК повторно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров М.М., Капитонова М.А. Тактика лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением // Хирургия. – 2008. – №2. – С.33-36.
2. Гостинцев В.К., Евсеев М.А., Головин Р.А. Радикальные оперативные вмешательства в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2009. – №4. – С.10-16.
3. Дибиров М., Михайлин А., Милешин И. и др. Эндоскопический гемостаз гастродуоденальных кровотечений у лиц пожилого и старческого возраста // Врач. – 2007. – №7. – С.43-44.
4. Казымов И.Л., Курбанов Ф.С. Тактика лечения кровоточащих гастродуоденальных язв // Хирургия. – 2009. – №1. – С.33-37.
5. Луцевич Э.В., Белов И.Н. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии? // Хирургия. – 2008. – №1. – С.4-7.
6. Недашковский Э.В., Спиридонов С.В., Иванова В.Г. Интенсивная терапия при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Общая реаниматология. – 2008. – №4. – С.9-15.
7. Старков Ю.Г., Курбанов Х.Х., Солодина Е.П., Шишин

К.Г. Эндоскопическая диагностика и лечение послеоперационных желудочно-кишечных кровотечений // Хирургия. – 2008. – №4. – С.4-10.

8. Тимербулатов В.М., Сагитов Р.Б., Тимербулатов Ш.В. и др. Лечебная тактика при рецидивах кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта // Анналы хирургии. – 2009. – №4. – С.

9. Чернеховская Н.Е. Лечебная эзофагогастродуоденоскопия. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С.

10. Barkun A., Bardou M., Marshall J.K. Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding // Annals of Medicine. – 2003. – Vol. 139. № 18. – P.843-857.

11. Hamoui N., Docherty S.D., Crookes P.F. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete? // Emerg. Med Clin North Am. – 2003. – Vol. 21. №4. – P.1017-1056.

12. Inhof M., Ohmann C., Roher H.D., Glutig H. Endoscopic versus operative treatment in high-risk bleeding patients // Lang. Arch Surg. – 2003. – Vol. 387. – P.327-336.

13. Sung J.J., Chan F.K., Yung M.Y., et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison // Ann Intern Med. – 2003. – Vol. 139. – P.237-243.

Информация об авторах: 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12. Тел. сл. 8 (3812) 23-03-78; E. mail. prof_dolgih@mail.ru, Долгих Владимир Терентьевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Филатов Виктор Владимирович – врач-реаниматолог; Телятникова Лариса Ивановна – заведующая отделением.

СОСТОЯНИЕ КРОВОТОКА ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ С ЛЕГКОЙ СТЕПЕНЬЮ ГЕСТОЗА

С.А. Акпербекова, С.Г. Исрафилбейли, А.В. Гадиров

(Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, г. Баку, ректор – д.м.н., проф. С.Г. Керимов)

Резюме. Были обследованы 38 женщин, поступивших на стационарное лечение с легкой степенью гестоза. В контрольной группе были проведены те же обследования у 12 здоровых беременных женщин в те же сроки беременности. Были изучены индекс сосудистого сопротивления, индекс резистентности, индекс пульсации и систоло-диастолическое соотношение в почечных артериях методом доплерометрии. При изучении состояния кровотока почечных артерий методом доплерометрии при гестозе беременности возможно оценить не только патологию органа, но и связанное с патологией состояние женщины. При легкой степени патологии к решению этой проблемы нужно относиться серьезно, а проведение лечебных мероприятий должно быть этиопатогенетически обоснованным и в комплексе.

Ключевые слова: беременные, гестоз, доплерометрия.

CONDITION OF THE RENAL ARTERIES BLOOD FLOW IN PREGNANCY WITH GESTOSIS OF MILD DEGREE

S.A. Akperbekova, S.G. Israfilbeyli, A.V. Gadirov

(Azerbaijan State Institute for Postgraduate Medical Education named after A. Aliev, Baku)

Summary. 38 women with mild degree of gestosis have been examined. In the control group the same examination has been conducted in 12 healthy pregnant women with the same terms of pregnancy. The index of vascular resistance, resistance index, index of pulsation and systolic-diastolic correlation in nephritic arteries have been studied by a Doppler metric method. In investigation of condition of renal arteries blood flow by a Doppler metric method in gestosis of pregnancy it is possible to estimate not only body pathology, but also the condition of the woman connected with pathology. In mild degree of pathology it is necessary to be serious in the decision of this problem, and carrying out the medical measures should be etiopathogenetically substantiated.

Key word: pregnant women, gestosis, Doppler metric method.

Гестоз является самым распространенным осложнением беременности и причиной тяжелых последствий для матери и плода. Частота встречаемости гестоза составляет 16-17%, а при сочетанных формах колеблется в интервале 74-85% [1]. По данным других авторов, удельный вес гестоза в структуре осложнений беременности встречается в диапазоне от 10,1 до 20,0% [2,3,4,8]. В структуре материнской смертности эта патология, составляя в среднем 21,3% и занимая 2-3 место, в 12,1% случаев является причиной перинатальных потерь [1,9,10,12,13].

При гестозах происходят патологические изменения функций всех органов. Среди них в этот процесс чаще на ранних стадиях вовлекаются почки. Наиболее значительное влияние гестоза во многих случаях зависит от течения и степени процесса, происходящего в почках. В результате функциональной недостаточности органа в первую очередь образующийся в сосудистой системе и стойко развивающийся спазм приводит к нарушению перфузии. В то же время происходит снижение клубочковой фильтрации и, вслед за этим, уменьшение суточного диуреза.

Следовательно, изучая доплерометрические показатели кровотока в почечных артериях, можно получить сведения о функциональной активности почек [5,11,13]. При развитии гестоза изучение почечной перфузии имеет большое значение для корригирующей терапии этой патологии [6,7,11].

Цель исследования – изучение состояния почечного кровотока доплерометрическим методом при гестозе легкой степени.

Материалы и методы

У 38 беременных женщин со сроком гестации 33-35 недель (основная группа) с гестозом легкой степени, находившихся в отделении патологии беременности Республиканской клинической больницы им. акад. Миркасимова г. Баку, доплерометрическим методом был изучен индекс сопротивляемости почечных арте-

рий (ПА).

Степень тяжести гестоза определяли с учетом проявления артериального давления, отеков, протеинурии (триада Цантгеймейстера) по шкале Вирингера на основании клиничко-лабораторных данных [7,8]. Так, легкая степень гестоза беременных оценивалась при систолическом АД равным 140-150 мм рт.ст., диастолическом АД – 85-90 мм рт.ст., отек I степени и протеинурия, равная до 1 г/л. У этих беременных другие симптомы и неврологические признаки не отмечались.

Проводилась медикаментозная терапия для улучшения окислительно-восстановительных процессов, регуляции проницаемости сосудистой стенки и улучшения маточно-плацентарного и почечного кровотока.

При доплерометрии в соответствующих артериях были определены кривая скорости кровотока и на основании этого индекс резистентности (ИР), индекс пульсации (ИП) и систоло-диастолическое соотношение (СДС).

Для определения степени сдвига показателей от нормы эти же показатели были определены у 12 здоровых беременных с идентичным возрастом и сроком беременности (контрольная группа).

18 беременным основной группы легкой степени в стационаре было проведено традиционное стандартное лечение, которое затем было продолжено в амбулаторных условиях. При этом у 3 женщин по различным причинам беременность была нарушена (у 1 женщины беременность прекратилась в сроке 34 недели, у 2 беременных – в сроке 35-37 недель) (спонтанные роды с отслойкой нормально расположенной плаценты и роды с отхождением околоплодных вод – 1, индуцированные роды – 1 и операция кесарево сечение – 1). Из остальных 15 беременных у 12 гестоз продолжал развиваться (у 4 беременных – средняя степень, у 8 беременных наблюдалась тяжелая степень, из которых у 2 отмечалась преэклампсия), у 3 женщин процесс проходил в легкой степени, и беременность завершилась в срок.

Для статистической обработки полученных результатов использовали непараметрический метод Mann-

Witney. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При развитии гестоза развиваются артериальные гипертензии различного характера и степени. В это время наблюдаются изменения в характере кровотока почечных артерий. В соответствии с особенностями функции почек они имеют низкую резистентность (сосудистое сопротивление) и характерную доплерографическую кривую. Реверсивный кровоток не наблюдался во всех сердечных циклах.

По мере развития беременности, в контрольной группе наблюдалось повышение уровня показателей сосудистого сопротивления, в III триместре беременности и до окончания беременности этот рост последовательно продолжал сохраняться (табл. 1).

Динамика доплерометрических показателей устья почечных артерий у женщин с легкой степенью гестоза

Показатели	Контрольная группа (n=12)			Беременные с легкой степенью гестоза (n=38)		
	33-35 нед.	39-40 нед.	После родов	33-35 нед.	39-40 нед.	После родов
ИР	0,52 (0,50-0,54)	0,59 (0,52-0,65)	0,54 (0,49-0,58)	0,56 (0,52-0,59)	0,65 (0,61-0,67)	0,59 (0,55-0,62)
ИП	0,68 (0,63-0,72)	0,80 (0,77-0,84)	0,71 (0,65-0,76)	0,72 (0,67-0,76)	0,89 (0,83-0,94)	0,81 (0,77-0,84)
СДС	1,84 (1,80-1,89)	2,16 (2,13-2,20)	1,96 (1,92-1,99)	2,02 (1,97-2,05)	2,37 (2,28-2,41)	2,20 (2,16-2,24)

Примечание: в скобках в таблице указаны интерквартильные интервалы.

В контрольной группе в сроке 33 нед. индекс резистентности (0,52), увеличившись на 13,5%, в 39-40 нед. достиг величины – 0,59. Индекс пульсации, соответственно, был равен 17,6% (от 0,68 до 0,80), СДС повышалось, составив – 17,4% (от 1,84 до 2,16). Статистическое различие между показателями было значимым ($p<0,01$). Это можно связать с тем, что по мере развития физиологической беременности происходит механическое воздействие (сдавливание) матки и плода на сосуды и паренхиму почки.

После родов показатель ИР в сравнении с величиной до родов снизился на 8,5%, составив 0,54, что незначительно превышало его уровень (0,52) в III триместре. Аналогичная динамика отмечалась в отношении ИП и СДС. Несмотря на то, что ИП уменьшился на 11,3%, а СДС – на 9,3%, этот уровень превышал величины, зарегистрированные в III триместре. Данные указывают на то, что в конце беременности изменения почечного кровотока не следует связывать с механическим влиянием увеличенной матки и плода, так как, несмотря на отсутствие воздействующего фактора, данные показатели не возвращались к первоначальному уровню. В этом случае имеет значение наличие самой беременности, ранний послеродовой период и даже само механическое воздействие, оказывающее влияние на эластичность стенок артерий.

Следовательно, по мере развития беременности и к её концу наблюдаемое повышение соотношения сопротивляемости артерий, которое ближе к разрешению беременности было выше показателей, отмечающихся в течение всей беременности, а после родов отмечалось снижение этих показателей, что подтверждает относительное усиление внутриорганный перфузии и кровотока, но при этом не превышало первоначального уровня.

У беременных с легкой степенью гестоза в спектрограмме показателей доплерометрии в сроке беременности 33-35 нед. при сопоставлении с контрольной группой показатели ИР были несколько выше (ИР – 7,69%, ИП – 5,88% и СДС – 9,78%, соответственно достигали

0,56, 0,72 и 2,02). В это же время значимость различий между ними была низкой ($p<0,1$ и/или $p>0,5$). При этих изменениях в почечном кровотоке и перфузии паренхимы и, в конечном итоге, в клубочковой фильтрации существенных изменений не происходило. Стабильный объем диуреза и другие функциональные состояния подтвердили отсутствие изменений в обеспечении почек кровью, перфузии и гломерулярной фильтрации. Это свидетельствует о наличии сильных и мощных ауторегулирующих механизмов компенсаторно-адаптационных возможностей ПА, противостоящих гемодинамическим и другим изменениям, соответствующим легкой степени гестоза.

Следовательно, при беременности в сроке 33-35 нед. с легкой степенью гестоза в сравнении с физиологической беременностью в направлении повышения резистентности, имеющие место определенные изменения носили компенсаторный характер и в кровоснабжении перфузии и гломерулярной фильтрации почек, а также в диурезе не вызывали нарушений. У женщин с 39-40 нед. беременности показатели внутри группы колебались в широком диапазоне.

Несмотря на применение традиционной стандартной терапии при легкой степени гестоза показатели в основной группе по сравнению с контрольной подверглись различным изменениям и ИР, достигнув величины 0,65, превысил этот показатель в контрольной группе на 16,07%. Динамика других индексов сосудистого сопротивления носила идентичный характер, т.е. величины ИП и СДС были повышены, составив 0,89 и 2,37, что было выше контрольных значений на 11,25% и 9,72% соответственно. Все это показывает повышение сопротивляемости сосудов и, в некоторой степени, ухудшение микроциркуляции. Эти изменения, оказывая влияние на характер почечного кровотока, перфузию паренхимы и, в конечном итоге, на клубочковую фильтрацию, способствовали уменьшению диуреза.

Наблюдается характерная динамика сосудистого сопротивления почечных артерий при развитии физиологической беременности и в раннем родовом периоде. При беременности в сроке 33-35 нед. с легкой степенью гестоза в сравнении с физиологической беременностью появление определенных изменений в направлении увеличения резистентности сосудистого сопротивления имеет компенсаторный характер и не вызывает нарушений в кровоснабжении, перфузии и гломерулярной фильтрации почек, и следовательно диуреза. Однако, несмотря на получаемую традиционную терапию в конце беременности отмечалось осложнение гестоза и повышение степеней тяжести, в это же время происходило напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов и кровоснабжения, перфузия и гломерулярная фильтрация почек, а также диурез снижались. Об этом также свидетельствует клиническое течение заболевания. Это значит, что применяемая терапия не носила патогенетический характер.

Несмотря на состоявшиеся роды, продолжалась напряженность компенсаторно-приспособительных механизмов, а нарушения в кровоснабжении, перфузии и гломерулярной фильтрации почек, а также диуреза сохранялись на определенный период.

Таким образом, при гестозе беременности, изучая состояние кровотока почечных артерий доплерометрическим методом, возможно оценить не только патологию органа, но и связанное с патологией состояние женщины. Поэтому и при легкой степени патологии к

разрешению этой проблемы нужно относиться серьезно, а проведение лечебных мероприятий должно быть

этиопатогенетически обоснованным и в комплексном виде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дуда В.И. Акушерство. – М.: Высш. шк., 2004. – 639 с.
2. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абакарова П.Р. и др. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук-во для практикующих врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н.Серова. – М.: Литтерра, 2005. – 1152 с.
3. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? (Руководство для врачей). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.
4. Мурашко Л.Е., Серов В.Н., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Суточный мониторинг артериального давления в диагностике и терапии синдрома гипертензии при гестозе и гипертонической болезни беременных // Акушерство и гинекология. – 2007. – №3. – С.13-17.
5. Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Оценка эффективности гипотензивных средств, применяемых при гестозе, и их влияние на эндотелиально-сосудистый фактор гипертензивного синдрома при беременности // Акуш. и гинек. – 2007. – №2. – С.32-36.
6. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подходы к их решению // Казанский медицинский журнал. – 2007. – №2. – С.114-117.
7. Рогова Е.Ф., Тареева И.Е., Сидорова И.С. и др. Почечная и маточная гемодинамика у беременных с гипертонической болезнью // Тер. архив. – 2001. – Т. 73. №10. – С.28-33.
8. Сидорова И.С. Гестоз. – М., 2003. – 416 с.
9. Dekker G., Sibai B.M. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia // *Lanset*. – 2001. – Vol. 357. – P.209-215.
10. Mackay A.P., Berg J.C., Atrash N.K. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P.533-538.
11. Sibai B.M. Chronic hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100. – P.369-377.
12. Sibai B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 102. – P.181-192.
13. Zeeman G.G., Fleckenstein C.L., Twickler D.M. Cerebral infarction in eclampsia // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 190. №3. – P.714-720.

Информация об авторах: Баку 1000 Азербайджан, Азербайджанский Государственный институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, квартал 3165. E-mail: nauchnaya@rambler.ru, Акпербекова Самира Алиакпер кызы – ассистент кафедры акушерства-гинекологии; Исрафилбеги Солмаз Гусейн кызы – заведующая кафедрой акушерства-гинекологии, профессор, д.м.н.; Гадиров Айдын Вели оглы – доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, к.м.н.

© ЛАЛЕТИН В.С., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. – 2010

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ МЕСНОЙ, ВЫЗВАННОГО МЕТОТРЕКСАТОМ, ОКИСДАТИВНОГО СТРЕССА В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК

В.С. Лалетин, Л.С. Колесниченко

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра биоорганической и бионеорганической химии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко, кафедра биохимии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Кулинский)

Резюме. Описан эффект предотвращения 2-меркаптоэтансульфонатом (месной) развития перекисного окисления липидов в тканях почек и печени, вызванного метотрексатом. Реализация данного эффекта сопряжена с модуляцией активности ферментов метаболизма глутатиона. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной возможности использования месны в качестве антидота метотрексата.

Ключевые слова: система глутатиона, метотрексат, месна.

PREVENTION OF METHOTREXATE-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN LIVER AND KIDNEY TISSUES BY MESNA

V.S. Laletin, L.S. Kolesnichenko
(Irkutsk State Medical University)

Summary. Prevention of methotrexate-induced lipid peroxidation in liver and kidney tissues by 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) is described. Realization of the present effect is accompanied by glutathione enzymes activity modulation. Our data suggest that mesna is a possible antidote to methotrexate.

Key words: glutathione system, methotrexate, mesna.

До настоящего времени механизм развития гепато-нефротоксического действия метотрексата (МТ) малоизучен. Существует гипотеза о взаимосвязи нефротоксического действия МТ с развитием оксидативного стресса (ОС) в тканях почки [4,9,10], источником концентрации ключевого антиоксиданта – глутатиона [9] и снижением активности ГПО [10]. МТ проявляет нефротоксичность в высоких дозах [6,7,15], низкие дозы МТ нефротоксичны лишь при курсовом введении [8]. Исходя из этого, в эксперименте МТ вводился однократно в высокой дозе. Рассматриваются различные возможности компенсации вызванных сдвигов применением различных антиоксидантов [9,10].

В ряде статей описано нивелирование в схемах химиотерапии тропной токсичности отдельных цитостатиков. Так сообщается, что в схеме CMF метотрексат не оказывает нефротоксического действия, а циклофосфа-

мид не вызывает развитие геморрагического цистита [13]. Мы предлагаем рассматривать изменения в системе глутатиона как один из универсальных и ключевых механизмов развития, как тропной токсичности, так и её нивелирования в схемах химиотерапии.

Актуальным с этой точки зрения является изучение сдвигов в системе глутатиона в различных органах при введении различных цитостатиков и определение возможных сходных сдвигов в пределах отдельных групп (так например, нами определены синхронные сдвиги при введении антиметаболитов – 5-фторурацила и метотрексата).

Стабилизация системы глутатиона оправдана с теоретической точки зрения в условиях лечения МТ, т.к. известные механизмы резистентности к МТ не связаны с метаболизмом тиолов. В качестве возможного антидота была исследована месна (2-меркаптоэтансульфонат).

Описано влияние месны на различные ткани и органы (печени [11,12,17], легких [5], почек [17], кишечника [16]), что свидетельствует о ней как об универсальном антиоксиданте. Нами предложено использование месны – урропектора, антидота оксазофосфофинов (циклофосаида и ифосаида) – в качестве нефропротектора при введении МТ.

Механизм действия месны обусловлен связыванием и обезвреживанием нефротоксических метаболитов оксазофосфофинов. Но несоответствие фармакодинамики и фармакокинетики препарата и описанных антиоксидантных эффектов в ряде патологических состояний, сопровождающихся оксидативным стрессом в различных органах [5,11,12,16,17] позволяет предполагать наличие опосредованного механизма реализации антиоксидантных эффектов. Мы предполагаем, что система глутатиона является центральным звеном развития антиоксидантных эффектов месны.

Ранее в своих исследованиях мы показали стойкое и выраженное снижение концентрации глутатиона в печени и почках при введении МТ, что согласуется с гипотезой о взаимосвязи изменений системы глутатиона с развитием тропной токсичности [3].

Цель работы: исследование влияния МТ на концентрацию восстановленного глутатиона (GSH), активность ферментов и концентрацию производных тиобарбитуровой кислоты (TBARS), а также коррекция месной возможных сдвигов в системе глутатиона.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 118 мышах обоего пола: внутрибрюшинно однократно вводили МТ в дозе 150 мг/кг, а также трёхкратно внутрибрюшинно вводили месну в дозе 30 мг/кг отдельно и вместе с МТ: за 15 мин до введения химиопрепарата, через 4 и 8 ч после введения. Концентрацию GSH и активность трёх главных ферментов его метаболизма: глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) определяли стандартными спектрофотометрическими методами [2]. Концентрацию TBARS как маркера перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени мышей измеряли по методу J. Stocks и соавт. [14] в модификации И.А. Волчегорского [1]. Измерения проводили через 24 и 72 ч после введения МТ.

Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, ис-

пользуемых для экспериментов или в научных целях. Протокол исследований был одобрен на заседании Этического Комитета ИГМУ.

Результаты статистически обработаны с использованием критериев F, t Стьюдента и t Велча. Описаны только значимые изменения ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

МТ снижал концентрацию GSH как в почках, так и печени через 24 ч (табл. 1 и 2). Снижение концентрации GSH метотрексатом носило стойкий характер и

Таблица 1
Влияние метотрексата и месны на концентрацию глутатиона, активность ферментов его метаболизма и концентрацию МДА в печени

Показатели	GSH печень	ГТ печень	ГР печень	ГПО печень	TBARS печень
Контроль	5,44±0,09 (n=57)	1019±36,0 (n=53)	29,4±0,74 (n=53)	62,9±1,77 (n=53)	0,059±0,006 (n=21)
Месна 30 мг/кг x3 24 ч	6,84±0,51 ^a (n=7)	1840±286 ^a (n=7)	44,4±4,57 ^a (n=7)	82,3±12,3 (n=7)	0,041±0,011 (n=7)
Месна 30 мг/кг x3 72 ч	6,76±0,36 ^b (n=7)	1028±137 (n=7)	23,6±2,61 (n=7)	76,4±15,1 (n=7)	0,043±0,007 (n=5)
МТХ 150 мг/кг 24 ч	4,73±0,17 ^b (n=16)	1342±95,9 ^b (n=17)	39,7±1,97 ^c (n=17)	58,7±4,69 (n=17)	0,076±0,006 (n=6)
МТХ 150 мг/кг 72 ч	5,02±0,16 ^a (n=15)	749±51,3 ^c (n=16)	21,6±1,23 ^c (n=16)	72,8±5,63 (n=16)	0,106±0,007 ^c (n=5)
МТХ 150 мг/кг + Месна 30 мг/кг x3 24 ч	7,52±0,49 ^{bl} (n=6)	1558±200 ^a (n=6)	31,2±4,34 (n=6)	76,2±8,41 (n=6)	0,040±0,007 ^{al} (n=6)
МТХ 150 мг/кг + Месна 30 мг/кг x3 72 ч	5,45±0,30 (n=10)	1081±130 ^k (n=10)	29,3±3,14 ^k (n=10)	73,9±12,2 (n=10)	0,07±0,014 ^k (n=10)

Примечание: в таблицах 1 и 2 приняты следующие обозначения: a – $p \leq 0,05$, b – $p < 0,01$, c – $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой; k – $p \leq 0,05$, l – $p < 0,01$, m – $p < 0,001$ в сравнении с группой мышей, которым вводили только метотрексат; активность ферментов выражена в нмоль/мин на 1 мг белка; концентрация GSH выражена в мкмоль на грамм ткани.

сохранялось через 72 ч. Месна через 24 и 72 ч увеличивала концентрацию GSH в почках и печени. Учитывая фармакодинамику и фармакокинетику препарата, продолжительное увеличение концентрации GSH в почках и печени свидетельствует о том, что месна не только непосредственно участвует в качестве тиола, но также действует и опосредованно, действуя на активность ферментов системы глутатиона. Совместное введение МТ с месной предотвращало снижение концентрации GSH в почках и печени: увеличение концентрации GSH, по сравнению с контролем через 24 ч и нормализация через 72 ч.

МТ не изменял активность ГПО ни в почках, ни в

Таблица 2
Влияние метотрексата и месны на концентрацию глутатиона, активность ферментов его метаболизма и концентрацию МДА в печени

Показатели	GSH почки	ГТ почки	ГР почки	ГПО почки	TBARS почки
Контроль	3,70±0,10 (n=23)	413±41,3 (n=6)	67,3±4,82 (n=6)	109±11,5 (n=6)	0,077±0,003 (n=6)
Месна 30 мг/кг x3 24 ч	4,82±0,10 ^c (n=6)	529±33,9 ^a (n=7)	87,5±10,5 (n=7)	191±18,9 ^b (n=7)	0,059±0,010 (n=5)
Месна 30 мг/кг x3 72 ч	4,51±0,12 ^c (n=6)	403±39,9 (n=7)	53,4±2,94 ^a (n=7)	177±13,7 ^b (n=7)	0,043±0,007 ^b (n=6)
МТХ 150 мг/кг 24 ч	3,26±0,07 ^c (n=16)	275±20,6 ^a (n=6)	73,0±7,11 (n=6)	109±15,1 (n=6)	0,101±0,008 ^a (n=6)
МТХ 150 мг/кг 72 ч	3,11±0,18 ^b (n=15)	241±38,5 ^a (n=5)	67,4±6,19 (n=5)	117±11,0 (n=5)	0,124±0,011 ^b (n=5)
МТХ 150 мг/кг + Месна 30 мг/кг x3 24 ч	4,82±0,13 ^{cm} (n=6)	378±66,3 (n=6)	53,5±4,99 ^k (n=6)	233±19,1 ^{cm} (n=6)	0,070±0,011 ^k (n=6)
МТХ 150 мг/кг + Месна 30 мг/кг x3 72 ч	3,87±0,21 ^k (n=7)	226±17,6 ^b (n=5)	59,2±7,44 (n=5)	220±16,3 ^{sc} (n=5)	0,144±0,024 ^a (n=5)

печени. Месна увеличивала активность ГПО в почках через 24 и 72 ч, не изменяя её в печени. При совместном введении МТ и месны активность ГПО выражено возрастала в почках и на 24, и на 72 ч.

Введение МТ сопровождалось выраженным снижением активности ГТ в почках на оба срока. Тогда как в печени увеличение активности ГТ через 24 ч сменялось снижением через 72 ч. Месна увеличивала активность ГТ как в печени, так и в почках через 24 ч, не влияя на активность ГТ на 72 ч. Месна при введении с МТ нормализовывала активность ГТ в почках через 24 ч, но через 72 ч не предотвращала снижение активности фермента. В печени увеличивала активность ГТ через 24 ч и нормализовывала через 72 ч.

МТ увеличивал в печени активность ГР через 24 ч, но активность фермента снижалась через 72 часа. Месна в печени увеличивала активность ГР через 24 ч. В почках отмечалось снижение активности ГР через 72 ч. Совместное введение МТ с месной предотвращало изменения активности фермента как в печени так и в почках.

МТ увеличивает концентрацию продуктов ПОЛ в почках через 24 ч, через 72 ч уровень TBARS остаётся высоким, в печени увеличение TBARS наблюдается через 72 ч. Данные изменения свидетельствуют о прооксидантном действии МТ на печень и в большей степени на почки. В почках ОС развивается в ранние сроки и сохраняется продолжительное время. Месна снижает концентрацию TBARS в сравнении с контролем в почках через 72 ч, в печени концентрация TBARS не изменяется. Введение месны совместно с МТ предотвращает развитие ПОЛ в печени как через 24, так и через 72 ч. В почках месна снижает концентрацию TBARS через 24 ч, не предотвращая развитие ПОЛ в отдаленный период через 72ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. – 167 с.
2. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Сотникова Г.В., Ковтун В.Ю. Влияние направленного изменения концентрации глутатиона на температуру тела и толерантность к ишемии головного мозга // Биохимия. – 2003. – Т. 68. №5. – С.656-663.
3. Колесниченко Л.С., Лалетин В.С. Влияние противоопухолевых антиметаболитов на систему глутатиона // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – №7. – С.50-51.
4. Devrim E., Cetin R., Kiliçoğlu B., et al. Methotrexate causes oxidative stress in rat kidney tissues // Ren. Fail. – 2005. – Vol. 27. №6. – P.771-773.
5. El-Medany A., Hagar H.H., Moursi M., et al. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis in rats by mesna // Eur. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 509. №1. – P.61-70.
6. Fong C.M., Lee A.C. High-dose methotrexate-associated acute renal failure may be an avoidable complication // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2006. – Vol. 23. №1. – P.51-57.
7. Grönroos M.H., Jahnukainen T., Möttönen M., et al. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children // Pediatr. Blood Cancer. – 2008. – Vol. 51. №4. – P.535-539.
8. Izzedine H., Launay-Vacher V., Karie S., et al. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature // Clin. Nephrol. – 2005. – Vol. 64. №4. – P.315-319.
9. Jahovic N., Cevik H., Sehirli A.O., et al. Melatonin

Таким образом, ключевыми факторами развития ОС в тканях тропных органов при введении МТ является снижение активности ГТ, а также непосредственно истощение GSH. Отсутствие увеличения активности ГПО в условиях развития ПОЛ также является одним из факторов усугубления прооксидантного действия МТ.

МТ вызывает значительные негативные сдвиги в системе глутатиона почек и печени, создавая условия для развития выраженного окислительного стресса. Прооксидантные эффекты МТ в почках возникают уже в ранние сроки и носят стойкий характер. В печени через 24 ч наблюдается адекватный ответ системы глутатиона на развитие ОС, который проявляется в виде увеличения активности ГТ и ГР, что предотвращает развитие ПОЛ. Но данная фаза сменяется снижением активности ГТ и ГР, в связи с этим система глутатиона теряет возможность эффективно функционировать, что влечет за собой развитие ОС. Введение месны позволяет предотвратить негативные сдвиги, увеличивая концентрацию GSH, активность ГТ и ГПО через 24 ч. Через 72 ч после совместного введения антиоксидантные эффекты месны сохраняются, но выражены они в меньшей степени, чем через 24 ч. Следовательно, выявлены антиоксидантные эффекты месны, в реализации которых участвует система глутатиона. Хотя месна имеет короткий период полувыведения, оказывает достаточно продолжительное антиоксидантное действие, длительность которого связана с модулированием системы глутатиона (как концентрации GSH, так и ферментов его метаболизма). Месна нормализует систему глутатиона, предотвращая в ранние сроки и снижая в отдаленный период развитие ПОЛ – предполагаемого фактора развития гепатонепротоксичности МТ.

Полученные нами данные говорят о возможности использования месны в качестве антидота МТ.

prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats // J. Pineal Res. – 2003. – Vol. 34. №4. – P.282-287.

10. Oktem F., Yilmaz H.R., Ozguner F., et al. Methotrexate-induced renal oxidative stress in rats: the role of a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester // Toxicol. Ind. Health. – 2006. – Vol. 22. №6. – P.241-247.

11. Sener G., Kabasakal L., Sehirli O., et al. 2-Mercaptoethane sulfonate (MESNA) protects against biliary obstruction-induced oxidative damage in rats // Hepatol. Res. – 2006. – Vol. 35. №2. – P.140-146.

12. Sener G., Sehirli O., Ercan F., et al. Protective effect of MESNA (2-mercaptoethane sulfonate) against hepatic ischemia/reperfusion injury in rats // Surg. Today. – 2005. – Vol. 35. №7. – P.575-580.

13. Skretkovicz J., Sekulska M., Danilewicz M., et al. Effect of some anticancer drugs and combined chemotherapy on renal toxicity // Biol. Signals. – 1996. – Vol. 5. №1. – P.51-58.

14. Stocks J., Gutteridge J.M., Sharp R.J., et al. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids // Clin. Sci. Mol. Med. – 1974. – Vol. 47. №3. – P.215-222.

15. Treon S.P., Chabner B.A. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy // Clin. Chem. – 1996. – Vol. 42. №8. – P.1322-1329.

16. Ypsilantis P., Lambropoulou M., Tentis I., et al. Mesna protects intestinal mucosa from ischemia/reperfusion injury // J. Surg. Res. – 2006. – Vol. 134. №2. – P.278-284.

17. Ypsilantis P., Tentis I., Anagnostopoulos K., et al. Mesna protects splanchnic organs from oxidative stress induced by pneumoperitoneum // Surg. Endosc. – 2009. – Vol. 23. №3. – P.583-589.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, кафедра биохимии ИГМУ, e-mail: greensleaves@list.ru, Лалетин Всеволод Сергеевич – аспирант, Колесниченко Лариса Станиславовна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОГО ЭЗОФАГИТА

Е.С. Нетесин, И.Е. Голуб, В.А. Агеенко, Е.А. Кельчевская

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. И.Е. Голуб)

Резюме. Проведен анализ результатов лечения 94 больных с эрозивно-язвенным эзофагитом, осложненным кровотечением. Проведена оценка риска рецидива кровотечений в зависимости от распространенности патологического процесса. Эндоскопический гемостаз и консервативная гемостатическая и заместительная терапия привели к окончательной остановке кровотечения у 98,9% больных.

Ключевые слова: эрозивно-язвенный эзофагит, кровотечение, эндоскопический гемостаз, интенсивная терапия.

INTENSIVE THERAPY OF EROSIIVE ULCEROUS ESOPHAGITIS

E.S. Netesin, I.E. Golub, V.A. Ageenko, E.A. Kelchevskaya

(Irkutsk State Medical University)

Summary. The analysis of results of treatment of 94 patients with erosive ulcerous esophagitis, complicated with bleeding, has been carried out. The estimation of risk of relapse of bleeding, depending on prevalence of pathological process, has been conducted. The endoscopic hemostasis and conservative hemostatic and replaceable therapy have led to final stop of bleeding in 98,9% of patients.

Key words: erosive ulcerous esophagitis, a bleeding, endoscopic hemostasis, intensive therapy.

Различные острые поражения верхних отделов ЖКТ были и остаются частой причиной обращения за экстренной медицинской помощью и не имеют тенденции к снижению [2,4,7]. В последнее время наметилась устойчивая тенденция к увеличению больных, госпитализированных в хирургическое отделение с различными заболеваниями пищевода, осложненными кровотечениями. Так по данным отделения анестезиологии и реанимации МУЗ Клиническая больница №1 г. Иркутска в 1990 г. таких больных было 16 человек, в 2000 г. – 28, то в 2007 г. – уже 41. Во многом это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями пищевода, но в тоже время имеет прямую связь с особенностями питания населения, увеличением количества потребляемых консервантов и суррогатных алкогольных напитков [1,5].

Ведение больных с острыми заболеваниями пищевода, осложненными кровотечениями, осуществляется по общим принципам консервативной терапии кровотечений из верхних отделов ЖКТ (т.е. желудка и 12-перстной кишки). Однако при этом не учитываются существенные моменты, связанные с анатомо-физиологическими особенностями пищевода [3,6,7].

В настоящее время не существует единой тактики вверения больных данной категории, не конкретизированы показания к госпитализации данных больных в отделения интенсивной терапии, не разработаны базисные стандарты лечения [8].

Цель исследования: оценить течение эрозивно-язвенного эзофагита в зависимости и от распространенности патологического процесса, выраженности клинических проявлений кровотечения и проводимой интенсивной терапии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 94 больных, поступивших в МУЗ «Клиническую больницу №1 г. Иркутска» в экстренном порядке за период с 2006 по 2009 г. У всех больных при поступлении на основании данных эзофагогастроскопии (ЭГДС) установлен диагноз эрозивно-язвенного эзофагита с признаками кровотечения различной интенсивности.

Среди обследованных больных женщины – 24 (27,1%), мужчины – 70 (72,9%). Средний возраст обследованных составил – $48,6 \pm 12,8$ лет.

В зависимости от распространенности патологического процесса все больные были распределены на 3

группы: 1 – больные с тотальным эрозивно-язвенным эзофагитом (n=23); 2 – больные с эрозивно-язвенным эзофагитом средней и нижней трети пищевода (n=31); 3 – больные с эрозивно-язвенным эзофагитом нижней трети пищевода (n=42).

При поступлении в стационар в течение первых 1-2 часов всем больным выполнялась ЭГДС. При крайне тяжелом состоянии больного ЭГДС выполнялась в отделении анестезиологии и реанимации. Все больные с подтвержденным диагнозом эрозивного эзофагита, осложненного кровотечением, госпитализировались в отделение анестезиологии и реанимации, где им проводилась консервативная терапия.

Оценивали следующие клинико-лабораторные показатели: АД, ЧСС, ЧД, ЦВД, показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокритного числа, общего белка, глюкозы и креатинина в сыворотке крови, концентрацию электролитов (Na^+ , K^+), нарушения КОС, количественный и качественный состав проводимой инфузионной терапии.

Статистическую обработку результатов проводили с учетом полученных характеристик распределения. Данные представлены в виде медианы и процентильного размаха (25 и 75 процентиля). Количественные различия между группами оценивали по критерию Манна-Уитни, качественные показатели сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам клинико-лабораторного обследования больных с эрозивно-язвенным эзофагитом наиболее тяжелое состояние больных отмечалось в 1 группе больных с тотальным поражением пищевода.

Так, показатели систолического АД (рис. 1) в 1 группе составляли 90 (90; 110) мм рт.ст. (медиана и процентильный размах) и были статистически значимо ниже других групп ($p=0,032$ и $p=0,023$). Во 2 группе – 110 (100; 140) мм рт.ст., в 3 – 120 (110; 130) мм рт.ст.

Диастолическое АД между группами статистически значимо не различалось и находилось в пределах 60-80 мм рт.ст. ЧСС во всех группах превышала нормальные показатели и составляла: в 1 группе – 98 (88; 120), во 2 – 96 (90; 100), в 3 группе – 100 (83; 110) уд./мин. и не имела статистически значимых различий.

ЧСС во всех трех группах несколько превышало

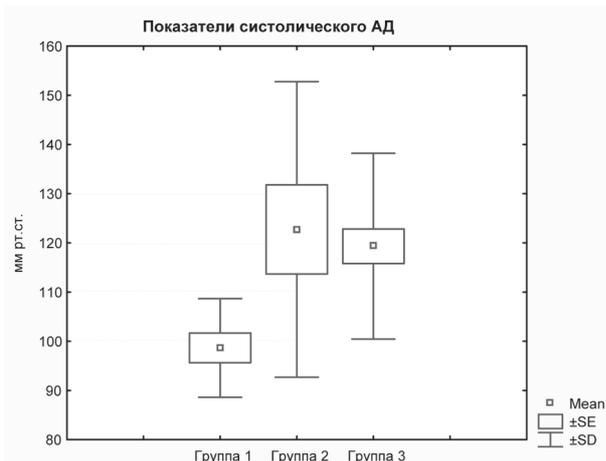


Рис. 1. Показатели систолического артериального давления.

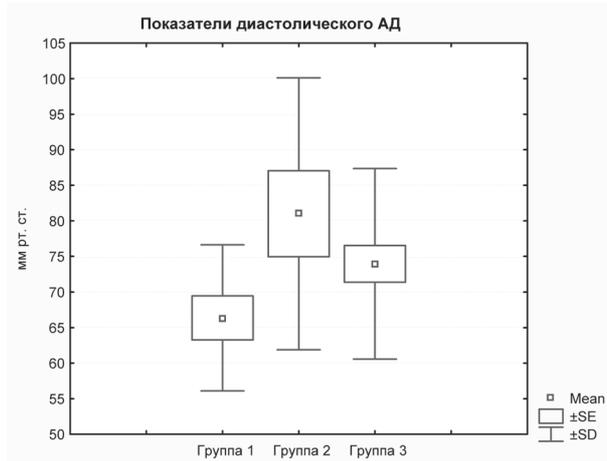


Рис. 2. Показатели диастолического артериального давления.

нормальные значения и находилось в пределах 96-100 уд.мин., не имея статистически значимых различий. ЦВД во всех группах было ниже нормальных значений

значимо ($p=0,005$) выше, чем во 2 и 3 группах (16 (14;18), 14 (12;18) соответственно).

Таблица 1
Основные клиничко-лабораторные показатели обследованных больных

Исследованные показатели	Группы больных		
	1 (n=23)	2 (n=31)	3 (n=42)
АД систолическое (мм рт.ст.)	90 (90; 110)	110 (100; 140) $p=0,032$	120 (110; 130) $p=0,023$
АД диастолическое (мм рт.ст.)	60 (60; 70)	75 (70; 90) $p=0,090$	80 (60; 80) $p=0,386$
ЧСС (уд. в мин)	98 (88; 120)	96 (90; 100) $p=0,326$	100 (83; 110) $p=0,858$
ЧД (раз в мин)	18 (18; 20)	16 (14;18) $p=0,005$	14 (12;18) $p=0,005$
ЦВД (мм вод.ст.)	10 (0; 20)	40 (20; 60) $p=0,011$	40 (40; 60) $p=0,007$
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,3 (2,9; 3,5)	4,1 (3,65; 4,35) $p=0,012$	4,1 (3,5; 4,4) $p=0,006$
Гемоглобин (г/л)	108 (98; 115)	120 (114; 138) $p=0,041$	120 (110; 140) $p=0,008$
Гематокрит (%)	33 (30; 34)	38 (34; 40) $p=0,029$	38 (36; 44) $p=0,010$
Общий белок (г/л)	54 (52; 56)	59 (56; 63,5) $p=0,028$	64 (58; 68) $p=0,006$
Креатинин (мкмоль/л)	110 (90; 120)	84 (78; 92) $p=0,050$	83 (75; 91) $p=0,083$
Глюкоза (ммоль/л)	8,4 (7,0; 12,3)	7,4 (5,6; 8,8) $p=0,284$	7,5 (5,25; 12,4) $p=0,507$

Примечание: здесь и далее в таблицах p – значимость различий с 1-й группой.

и имело наиболее низкие показатели в 1 группе – 10 (0; 20) мм вод.ст., во 2 – 10 (0; 20) мм вод.ст. и статистически значимо отличалось от показателей 2 и 3 групп (40 (20; 60) мм вод.ст.).

Частота дыханий имела наиболее высокие показатели в 1 группе – 18 (18; 20) в мин. и был статистически

Показатели «красной крови» имели наиболее низкие значения в 1 группе и составили: эритроциты $3,3 (2,9; 3,5) \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 108 (98; 115) г/л, гематокрит – 33 (30; 34)% (табл. 1).

Концентрация общего белка в 1 группе так же имела наиболее низкие значения и составила 54 (52; 56) г/л,



Рис. 3. Общий объем инфузионной терапии у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом в I сутки.

статистически значимо ($p=0,028$ и $p=0,006$) отличаясь от показателей 2 и 3 групп (59 (56; 63,5), 64 (58; 68) г/л).

Содержание креатинина во всех группах находилось



Рис. 4. Общий объем инфузионной терапии у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом во II сутки.

в пределах нормальных значений и статистически значимо не различались.

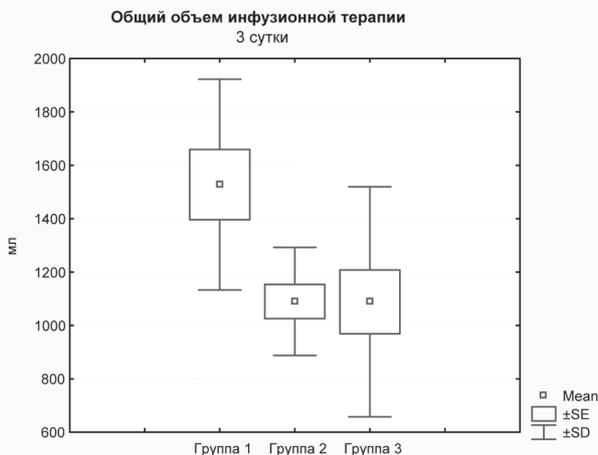


Рис. 5. Общий объем инфузионной терапии у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом в III сутки.

Концентрация глюкоза в 1 группе составила 8,4 (7,0; 12,3) ммоль/л и была выше чем во 2 (7,4 (5,6; 8,8) ммоль/л при $p=0,284$) и 3 группах (7,5 (5,25; 12,4) ммоль/л при $p=0,507$).

Таким образом, полученные результаты клинико-лабораторного исследования показывают, что тяжесть состояния больных 1 группы существенно выше, чем тяжесть состояния больных 2 и 3 групп, что обусловлено большим объемом поражения пищевода (тотальный эзофагит) и более значимой величиной кровопотери.

Все больные, госпитализированные в отделение анестезиологии и реанимации, получали инфузионную, гемостатическую, антисекреторную и корригирующую терапию, обусловленную наличием кровотечения с риском его рецидива.

Наиболее значимые объемы инфузионной терапии отмечались в 1 группе и составили: в I-е сутки – 2700 (1300; 3000) мл, во II-е сутки – 2100 (1800; 2400) мл, в III-и сутки – 1500 (1200; 1600) мл и имели статистически значимые различия со 2 и 3 группами, где объемы инфузионной терапии оказались существенно ниже (табл. 2).

Более высокая тяжесть состояния больных 1 группы потребовала проведение гемотранс-

фузии в данной группе у 10 (43,5%) больных. Во 2 группе к гемотрансфузиям прибегли всего у 2 (6,5%) больных, в 3 – гемотрансфузии не проводились. Коррекцию коагуляционного гемостаза проводили СЗП, которая в 1 группе использовалась у 14 (60,1%) больных, во 2 – у 6 (19,4%) и в 3 группе – у 2 (4,8%) больных.

Рецидивы кровотечений наиболее часто отмечались в 1 группе – 6 (26,1%) больных, во 2 – у 1 (3,2%) больных, в 3 группе рецидивов кровотечения не наблюдалось.

Длительность лечения больных с эрозивно-язвенным эзофагитом соответственно по группам составила: в 1 – $4,1 \pm 1,6$ дней, во 2 – $2,6 \pm 1,1$ день, в 3 – $1,8 \pm 0,7$ дней.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что больные с эрозивно-язвенным эзофагитом и объемом поражения до 1/3 пищевода в большинстве случаев не нуждаются в госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации и могут получать консервативную терапию в условиях хирургического отделения, поскольку нет необходимости в больших объемах инфузионной терапии, коррекции кислородотранспортной функции крови и имеют небольшой риск рецидива кровотечения. Исключение могут составлять больные с тяжелой сопутствующей патологией. Больные с эрозивно-язвенным эзофагитом и поражением более 2/3 пищевода нуждаются в проведении консервативной инфузионной, гемостатической и корригирующей терапии в условиях отделения

Таблица 2
Основные показатели интенсивной терапии

Исследованные показатели		Группы больных		
		1 (n=23)	2 (n=31)	3 (n=42)
Общий объем инфузии	1 сутки (мл)	2700 (1300; 3000)	1400 (1100; 2400) $p=0,021$	1400 (1200; 1800) $p=0,028$
	2 сутки (мл)	2100 (1800; 2400)	1350 (1200; 2400) $p=0,017$	1200 (1000; 2150) $p=0,272$
	3 сутки (мл)	1500 (1200; 1600)	1100 (1000; 1200) $p=0,062$	1200 (900; 1250) $p=0,686$
Гемотрансфузий (кол-во / % больных)		10 / 43,5%	2 / 6,5%	0
Трансфузия СЗП (кол-во / % больных)		14 / 60,1%	6 / 19,4%	2 / 4,8%
Эндоскопический гемостаз:				
- обкальвание адреналином		2	8	3
- орошение ферракрилом		16	15	14
Рецидивов кровотечения		6 / 26,1%	1 / 3,2%	0
Длительность пребывания в оАиР		$4,1 \pm 1,6$	$2,6 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,7$
Летальность		4,3%	0	0

анестезиологии и реанимации с применением полного комплекса лечебных мероприятий.

1987. – 256 с.

6. Сотников В.Н., Дубинская Т.К., Разживина А.А. Эндоскопическая диагностика острых кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта: Учебное пособие. – М., 2000. – 24 с.

7. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего (памяти А.Л.Гребенева) // Клиническая медицина. – 2003. – №6. – С.4-8.

8. Ефендиев В.М., Касумов Н.А., Кязимов А.К. и др. Ваготомия в лечении кровоточащего рефлюкс-эзофагита и гастродуоденальных кровотечений // Хирургия. – 2004. – №6. – С.24-26.

ЛИТЕРАТУРА

- Аруин Л.И., Исаков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. – 2000. – №10. – С.62-68.
- Гастроэнтерология. Клинические рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина, В.А.Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 265 с.
- Горбашко А.И. Острые желудочно-кишечные кровотечения. – Л.: Медицина, 1974. – 240 с.
- Касумов Н.А. Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы // Хирургия. – 2007. – №4. – С.62-65.
- Петров В.П., Ерюхин И.А., Шемякин И.С. Кровотечения при заболеваниях пищеварительного тракта. – М.: Медицина,

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 703715, e-mail: Jeinnet@yandex.ru, Нетесин Евгений Станиславович – ассистент, к.м.н.; Голуб Игорь Ефимович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Агеенко Вера Александровна – ассистент, к.м.н.; Кельчская Елена Арнольдовна – ассистент, к.м.н.

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ» У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В.А. Подкаменный^{1,2}, С.Ю. Бородашкина², Ю.В. Желтовский^{2,3}, С.Ф. Гордеенок², Д.И. Лиханди²,
Е.Е. Чепурных^{2,3}, А.В. Медведев², А.В. Ярошевич²

(¹Иркутский институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической ангиологии и сосудистой хирургии, зав. – к.м.н., доц. В.В. Чернявский; ²Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н., П.Е. Дудин, кардиохирургическое отделение №1, зав. – д.м.н., проф. Ю.В. Желтовский, кардиохирургическое отделение №2, зав. – В.Н. Медведев; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Проведено сравнение ближайших результатов коронарного шунтирования (КШ) на «работающем сердце» у 50 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) и у 50 больных ИБС без СД 2. Больные обеих групп не различались по возрасту, полу и клиническим проявлениям ИБС, а также поражением коронарных артерий. При сравнительном анализе не получено значимых отличий по послеоперационной и 30-дневной летальности, а также по количеству осложнений в раннем послеоперационном периоде. Периоперационный инфаркт миокарда имел место у 4% больных с СД 2 и у 2% больных без диабета ($p=0,88$). Острое нарушение мозгового кровообращения развилось у равного количества больных обеих групп (2% и 2% соответственно) ($p=0,95$). Эпизод мерцательной аритмии, купированный медикаментозно, имел место у 6% больных основной группы и у 10% больных второй группы ($p=0,78$). По поводу послеоперационного кровотечения оперирован 1 больной второй группы ($p=0,83$). Гнойно-септических осложнений в обеих группах не наблюдалось. Таким образом, полученные данные показали, что сопутствующий СД 2 не влияет на ближайшие результаты КШ на «работающем сердце».

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование без искусственного кровообращения, коронарное шунтирование на «работающем сердце», ближайшие результаты.

OUTCOME OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V.A. Podkamenny^{1,2}, S.YU. Borodashkina², YU.V. Zheltovskii^{2,3}, S.F. Gordeenok², D.I. Likhandi²,
E.E. Chepurnykh^{2,3}, A.V. Medvedev², A.V. Yaroshevich²

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; Irkutsk Regional Hospital, Irkutsk State Medical University)

Summary. We compared outcome of coronary artery bypass grafting (CABG) in 50 patients with coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (DM) and 50 non-diabetic patients with CAD. The patients of both groups had no differences concerning age, gender, clinical and stenoses of coronary artery. The operative mortality was 0% in diabetic patients and 0% in non-diabetic. Perioperative complications were the following: myocardial infarction 4% in diabetic patients and 2% in non-diabetic ($p=0,88$), stroke 2% and 2% ($p=0,95$), arterial fibrillation 6% and 10% ($p=0,78$), bleeding – 0% and 2% ($p=0,83$). The findings indicated that the presence of type 2 DM in patients with CAD has no significant impact on hospital mortality and the incidence of major complications.

Key words: type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, Off-Pump Coronary Artery Bypass, coronary artery bypass grafting without extracorporeal circulation, outcome.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) относится к наиболее распространенным заболеваниям и характеризуется неуклонным ростом числа больных. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, число больных СД 2 удвоится и достигнет 300 млн. человек к 2025 году [5].

Среди больных СД 2 распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются следствием макроангиопатий, в 4-6 раз выше по сравнению с лицами того же возраста и пола, но без нарушений углеводного обмена [4,8,10]. В структуре смертности больных СД 2 ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место и составляет 40% [4,10,12,13]. Значительное количество больных с СД 2 и ИБС становятся кандидатами для проведения операции шунтирования коронарных артерий (КА). По данным различных клиник, доля больных СД 2 составляет от 15 до 40% от общего числа прооперированных, и эта цифра продолжает расти [3,7,9,12,14].

В настоящее время операция коронарного шунтирования (КШ) у больных ИБС выполняется как с искусственным кровообращением (ИК), так и без ИК, т.е. на «работающем сердце» [2]. КШ на «работающем сердце» имеет определенные преимущества: отсутствие специфических для ИК осложнений, сокращение сроков госпитализации и снижение стоимости лечения больных [1,2,9,11].

Исследования, позволяющие оценить эффективность КШ на «работающем сердце» у больных ИБС с сопутствующим СД 2, немногочисленны, а результаты их противоречивы.

Целью настоящей работы явилось сравнение ранних результатов КШ на «работающем сердце» у больных ИБС с сопутствующим СД 2 и больных ИБС без нарушения углеводного обмена.

Материалы и методы

Проанализированы данные 100 больных ИБС со стабильной стенокардией, оперированных в кардиохирургическом отделении №1 ГУЗ ИОКБ с декабря 2008 по декабрь 2009 года. После подписания информированного согласия больной включался в исследование. Всем больным выполнена операция КШ без искусственного кровообращения на «работающем сердце».

Из 100 оперированных больных основную группу (1 группа) составили 50 больных ИБС с сопутствующим СД 2. Группу сравнения (2 группа) составили 50 оперированных больных ИБС без СД 2. Больные обеих групп не различались по возрасту, полу и клиническим проявлениям ИБС (табл. 1).

Масса тела больных оценивалась по значению индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывали по

Клиническая и демографическая характеристика оперированных больных (n=100)

Показатель	Группы больных		p
	1 (n=50) абс.(%)	2 (n=50) абс.(%)	
Средний возраст, годы	57 (51-68)	56 (47-69)	0,72
Мужчины/женщины	46/4 (92/8)	47/3 (94/6)	0,89
Класс стенокардии: (CSS):			
Класс III	46 (92)	49 (98)	0,85
Класс IV	4 (8)	1 (2)	0,95
Перенесенный инфаркт миокарда	36 (72)	34 (68)	0,68
Фракция выброса, %	42,3 (32-51)	45,2 (36-55)	0,88
Фракция выброса < 30%	5 (10)	2 (4)	0,84
Гиперлипидемия	45 (90)	42 (84)	0,49
Артериальная гипертония 2 и 3 стадии	38 (76)	30 (60)	0,78
Ожирение (ИМТ>30)	35 (70)	20 (40)	0,01
Курение	26 (52)	23 (46)	0,84
Атеросклероз БЦА	16 (32)	9 (18)	0,70
Риск летальности EuroScore, %	2,7	2,2	0,89

формуле: ИМТ (кг/м²) = масса тела /рост². ИМТ более 30 кг/м² расценивался как ожирение.

Для характеристики общего предоперационного статуса и оценки риска операции использована общепринятая в Европейских странах и РФ логистическая система оценки риска летальности EuroSCORE [16].

Распределение больных основной группы по степени тяжести и характеру течения СД (n=50)

Сахарный диабет	Всего больных	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)
Легкое течение	12 (24)	12 (24)	0	0
Средней тяжести	30 (60)	24 (48)	6 (12)	0
Тяжелое течение	8 (16)	2 (4)	4 (8)	2 (4)

Диагностику СД 2 осуществляли в соответствии с критериями ВОЗ, согласно которым уровень гликемии 6,1 ммоль/л и выше натощак или 11,1 ммоль/л и выше через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы верифицируют как СД 2. Для оценки компенсации СД 2 кроме уровня гликемии определяли также гликозилированный гемоглобин (HbA1c). Этот показатель позволяет оценить уровень глюкозы в крови на протяжении последних 1,5-2 месяцев, так как именно этот промежуток времени необходим для гликирования гемоглобина в действующих и образующихся эритроцитах.

СД 2 считали компенсированным при следующих показателях: при гликемии натощак 6,5 ммоль/л и ниже; через 2 ч после еды ниже 8,0 ммоль/л; содержание гликозилированного гемоглобина ниже 7,0%. Диабет расценивали как субкомпенсированный при уровне гликемии натощак 6,5-7,5 ммоль/л, через 2 ч после еды – 8,0-10,0 ммоль/л и HbA1c 7,0-7,5%, а как декомпенсированный – при уровне гликемии натощак более 7,5 ммоль/л, через 2 ч после еды – более 10,0 ммоль/л и HbA1c более 7,5%.

По степени тяжести СД 2 больные разделены на группы легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Больные с легкой степенью СД 2 характеризуются состоянием, при котором компенсация диабета достигается только диетой, без микро- и макрососудистых осложнений. Больные средней степени тяжести характеризуются возможностью достижения компенсации

Таблица 1

углеводного обмена инсулинотерапией или применением пероральных сахароснижающих средств, без осложнений или при наличии начальных стадий осложнений (диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия; диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии; диабетическая нейропатия). У больных с выраженными поздними осложнениями (микро- и макроангиопатии, нейропатии), а также лабильным течением (выраженные колебания уровня сахара крови в течение суток, склонность к гипогликемии и кетоацидозу) степень СД 2 оценивается как тяжелая.

Согласно этим критериям, из 50 больных основной группы 12 (24%) больных имели СД 2 легкой степени, 30 (60%) – средней тяжести и 8 (16%) – тяжелое течение диабета (табл. 2).

Компенсация СД 2 на момент операции отмечалась у всех больных с легким течением СД 2 (12 больных), у 24 больных с СД 2 средней тяжести и у 2 с тяжелым течением СД 2. Состояние субкомпенсации СД 2 имело место у 6 больных СД 2 средней тяжести и у 4 больных с тяжелым течением СД 2. У 2 больных с тяжелым течением СД 2 наблюдалась декомпенсация СД 2.

Перед оперативным вмешательством 30 больных основной группы переведены на подкожное введение инсулина, а 20 – получали гипогликемические препараты до момента операции.

Всем больным как первой, так и второй группы, проведено стандартное предоперационное клиническое обследование, включающее в себя коронароангиографию. Все больные имели критические поражения коронарных артерий (КА). Критическими поражениями ствола левой коронарной артерии (ЛКА) считали стеноз равный или более 50%, для поражений другой локализации – стеноз равный или более 70%.

Больные обеих групп имели сравнимые по локализации и степени поражения изменения КА (табл. 3).

Все больные оперированы без искусственного кровообращения и фармакоолодовой кардиоплегии, на «работающем сердце» с использованием систем Acrobat фирмы Guidant (Maquet CV) США. В качестве шунтов использовали большую подкожную вену и (или) левую внутреннюю грудную артерию.

Таблица 3
Ангиографическая характеристика оперированных больных

Локализация поражения КА	Группы больных		p
	1 (n=50) абс.(%)	2 (n=50) абс.(%)	
Ствол ЛКА	9 (18)	7 (14)	0,71
ПМЖА	48 (96)	46 (92)	0,95
ПКА	46 (92)	40 (80)	0,89
ОА	46 (92)	42 (84)	0,84
1КА	1 (2)	5 (10)	0,56
2КА	13 (26)	16 (32)	0,76
3КА	36 (72)	29 (58)	0,68
Поражение дистальных отделов	22 (44)	12 (24)	0,85
Окклюзии	33 (66)	24 (48)	0,78

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия.

Группы больных сравнивали по следующим критериям: послеоперационная летальность и 30-дневная

летальность, частота возникновения осложнений в раннем послеоперационном периоде. Анализировались такие осложнения, как периоперационный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушения ритма, кровотечение, гнойно-септические осложнения. У больных основной группы оценивался характер течения СД 2.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Данные представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Величина уровня значимости принималась равной 0,01.

Результаты и обсуждение

Проанализированы данные 100 больных ИБС со стабильной стенокардией, которым выполнена операция КШ без искусственного кровообращения на «работающем сердце». Результаты операции сравнивались у двух групп больных: основная группа (50 больных) с сопутствующим СД 2 и группа сравнения (50 больных) без нарушения углеводного обмена.

Больные обеих групп не различались по возрасту, а также по соотношению оперированных мужчин и женщин (46/4 и 47/3). У равного количества больных с СД 2 и без СД 2 ранее диагностировались инфаркт миокарда (72% и 68% соответственно). В обеих группах отмечалось одинаковое соотношение курящих и некурящих. Среди больных основной группы значимо чаще отмечалось ожирение (70% и 40% соответственно).

Больные основной группы достоверно чаще страдали стенокардией IV функционального класса (8% и 2% соответственно), артериальной гипертензией (76% и 60% соответственно), нарушением сократимости левого желудочка (ФВ ниже 30%). У них достоверно чаще отмечались атеросклеротические изменения в сонных артериях (32% и 18% соответственно).

Среди больных с СД 2 (основная группа) достоверно чаще наблюдались поражение ствола левой коронарной артерии (18% и 14% соответственно), поражения трех магистральных КА (72% и 58% соответственно), поражение дистальных сегментов КА (44% и 24% соответственно), а также окклюзия КА (66% и 48% соответственно).

8 (16%) больных группы сравнения ($p=0,95$). Частота и характер осложнений представлен в таблице 4.

Сравнительная оценка результатов КШ в двух группах больных показала достоверное отличие по количеству осложнений в раннем послеоперационном периоде. Периоперационный инфаркт миокарда имел место у 2 (4%) больных с СД 2 и у 1 (2%) больного без диабета ($p=0,88$). Острое нарушение мозгового кровообращения развилось у равного количества больных обеих групп (2% и 2% соответственно) ($p=0,95$). Эпизод мерцательной аритмии, купированный медикаментозно, имел место у 3 (6%) больных основной группы и у 5 (10%) больных второй группы ($p=0,78$). По поводу послеоперационного кровотечения оперирован 1 (2%) больной 2 группы ($p=0,83$). Гнойно-септических осложнений в обеих группах не наблюдалось.

Декомпенсация СД 2 возникла у одного больного (2%) с тяжелым течением СД 2, находящегося на подкожном введении препаратов инсулина короткого действия. У больных, находящихся на таблетированных сахароснижающих препаратах, не отмечалось развитие декомпенсации СД 2 и не возникала необходимость перевода их на инсулин в послеоперационном периоде.

Все оперированные больные обеих групп выписаны после операции на 7 сутки. 30-дневной летальности в обеих группах не отмечалось.

Согласно современным представлениям СД 2 является хроническим эндокринно-сосудистым заболеванием. Во всем мире отмечается его неуклонный рост. Сахарный диабет представляет собой классическую модель поражения микро- и макрососудистого русла, что проявляется в развитии типичных осложнений этого заболевания: диабетической ретинопатии – у 80-90% больных, диабетической нефропатии – у 35-40%, атеросклероза магистральных сосудов (сердца, мозга, нижних конечностей) – у 70% больных [3-5,8]. Столь масштабного поражения всего сосудистого русла не происходит ни при одном другом заболевании (иммунной или иной природы). Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД 2 является поражение сердечно-сосудистой системы (ИБС, инфаркт, инсульт) [8,10]. При СД 2 частота развития ИБС в 4-6 раз выше по сравнению с лицами без СД 2 [4,8,10].

В связи с большой распространенностью СД 2 среди населения, а также частым выявлением ИБС у больных СД 2 многие из них становятся кандидатами для проведения операции КШ. КШ является эффективным методом лечения ИБС, позволяющим увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больного.

Сведения, касающиеся раннего прогноза заболеваемости и смертности у больных СД 2, подвергшихся КШ, ограничены и носят противоречивый характер. Имеются данные о неблагоприятном воздействии СД 2 на раннюю послеоперационную летальность у больных, подвергшихся КШ [13]. В ряде работ упоминается о возможности влияния СД 2 на частоту возникновения острого нарушения мозгового кровообращения [14] и гнойно-септических осложнений [15] в послеоперационном периоде. При этом необходимо отметить, что все исследования проводились у больных, оперированных в условиях ИК. В настоящем исследовании проводился сравнительный анализ результатов КШ, выполненных на «работающем сердце» без ИК. При этом не отмечены тенденции к более частому возникновению после КШ острого нарушения мозгового кровообращения и гнойно-септических осложнений у больных с СД 2 по сравнению с больными без нарушения углеводного обмена. Аналогичные данные, касающиеся ранних результатов КШ у больных СД 2, были получены и в других работах. Необходимо отметить, что в этих работах исследованная группа была неоднородна, так часть больных оперировалась с ИК, а другая – на «работающем сердце» [6,7,12].

Таблица 4

Характер и частота осложнений в раннем послеоперационном периоде

Осложнение	Группы больных		p
	1 (n=50) абс.(%)	2 (n=50) абс.(%)	
Послеоперационная летальность	0	0	
30-дневная летальность	0	0	
Инфаркт миокарда	2 (4)	1 (2)	0,88
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (2)	1 (2)	0,95
Мерцательная аритмия	3 (6)	5 (10)	0,78
Кровотечение	0	1 (2)	0,83
Гнойно-септические осложнения	0	0	

У больных основной группы в 24% наблюдений отмечался СД 2 легкой степени, у 60% – средней тяжести и у 16% больных отмечалось тяжелое течение диабета. В состоянии компенсации СД 2 находились 38 (76%) больных, в состоянии субкомпенсации СД 2 – 10 (20%), в декомпенсированном состоянии СД 2 – 2 (4%) больных.

Перед оперативным вмешательством 30 больных основной группы находились на подкожном введении инсулина короткого действия, а 20 получали гипогликемические препараты.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 7 (14%) больных основной группы и

В ряде публикаций отмечается, что послеоперационная летальность больных ИБС зависит от таких факторов, как возраст, пол, указание на предшествующую операцию на сердце, фракцию выброса левого желудочка, процент стеноза ствола левой коронарной артерии, количества пораженных сосудов, экстренность проведения операции. При этом летальность после КШ не связана с наличием у больного СД 2 [2,10,13]. В нашем исследовании мы не отметили зависимости послеоперационной летальности от этих факторов, что возможно связано с выполнением операций без ИК.

В данной работе отмечается отсутствие декомпенсации СД 2 в послеоперационном периоде не зависимо от метода гипогликемической терапии. Это позволяет предположить, что если КШ выполняется на «работающем сердце», то перевод всех больных СД 2 перед опера-

цией на инсулин короткого действия является необязательным. Безусловно, небольшое количество наблюдений не позволяет нам сделать окончательных выводов и является предметом дальнейшего исследования.

Таким образом, больные ИБС с СД 2, направляемые на КШ, значимо чаще страдают ожирением, недостоверно чаще страдают артериальной гипертензией, нарушенной сократимостью левого желудочка, периферическим атеросклерозом, дистальным поражением коронарных артерий. Ближайшие результаты КШ на «работающем сердце» у больных ИБС с сопутствующим СД 2 сопоставимы с результатами КШ больных ИБС без СД 2. КШ на «работающем сердце» не оказывает отрицательного влияния на течение СД 2. Возможно, что развитие декомпенсации СД 2 в раннем послеоперационном периоде не зависит от метода гипогликемической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акчуринов Р.С., Бранд Я.Б., Барскова Т.Ю. и др. Оценка эффективности энтеротермолиза из коронарных артерий // Хирургия. – 2003. – №10. – С.10-15.
2. Арзикулов Т.С., Жбанов И.В. Реваскуляризация миокарда на работающем сердце // Анналы хирургии. – 2006. – №2. – С.14-18.
3. Даурбекова Л.В., Орлов В.А. Современный подход к профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №1. – С.72-79.
4. Дедов И.И., Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь: необходимость совместных действий // Ишемическая болезнь сердца. – М.: Форум, 2002. – С.1-5.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом: метод. рек. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 88 с.
6. Лобанова Т.Е. Оценка результатов шунтирования коронарных артерий у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом II типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 20 с.
7. Меришин К.В., Галаятдинов Д. М., Ширяев А.А. и др. Коронарное шунтирование у больных сахарным диабетом: предоперационный статус, особенности операций, риск осложнений в раннем послеоперационном периоде // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – №3. – С.19-22.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Д. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в

русской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – №1. – С.4-9.

9. Barzilay J.I., Kronmal R.A., Bittner V., et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study [CASS] Registry) // Am J Cardiol. – 1994. – Vol. 74. – P.334-339.

10. Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // Medicographia. – 2001. – Vol. 23. – P.95-99.

11. Bhan A., Das B., Wusir H.S., et al. Profile of coronary arterial disease in diabetic patients undergoing coronary arterial bypass grafting // Int J Cardiol. – 1991. – Vol. 31. – P.155-160.

12. Faglia E., Favales F., Brivio M., et al. Coronary angiography and aorto-coronary bypass surgery in type 2 diabetic patients // Diabetic Metab. – 1995. – Vol. 21. – P.420-427.

13. Herlitz J., Wognsen G.B., Emanuelsson H., et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 19. – P.698-703.

14. Lynn G.M., Stefanko K., Reed J. F., et al. Risk factors for stroke after coronary artery bypass // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1992. – Vol. 104. – P.1518-1523.

15. Milano C.A., Kesler K., Archibald N., et al. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P.2245-2253.

16. Roques F., Michel P., Goldstone A.R., et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P.882-883.

Информация об авторах: 664079, г.Иркутск, мкр. Юбилейный, 100 ГУЗ ИОКБ, КХО №1, т. 40-78-51, 40-78-50, e-mail: pvdmi@inbox.ru, likhandi_di@mail.ru, chernigas@mail.ru, Подкаменный Владимир Анатольевич – сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., профессор; Бородашкина Светлана Юрьевна – кардиолог; Лиханди Дмитрий Игоревич – сердечно-сосудистый хирург; Гордеенко Сергей Федорович – сердечно-сосудистый хирург; Чепурных Елена Евгеньевна – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург; Медведев Александр Владимирович – сердечно-сосудистый хирург; Ерошевич Александр Викторович – сердечно-сосудистый хирург.

© УСОЛЬЦЕВ И.В., ШЕНДЕРОВ В.А., ГОЛЬДБЕРГ О.А., БОНДЫРЕВА Г.В., СУДАКОВ Н.П., ЛЕПЕХОВА С.А., НИКИФОРОВ С.Б. – 2010

ВЛИЯНИЕ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСТЕОГЕНЕЗ И КОСТНЫЙ МОЗГ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.В. Усольцев, В.А. Шендеров, О.А. Гольдберг, Г.В. Бондырева, Н.П. Судаков, С.А. Лепехова, С.Б. Никифоров
(Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН, Иркутск, директор – д.м.н., проф. член-корр. РАМН Е.Г. Григорьев)

Резюме. В статье представлен анализ данных литературы и результаты собственных исследований по изучению процессов остеогенеза, наблюдаемых в костной ткани проксимального отдела бедренной кости и клеточных изменений костного мозга при имплантации различных по конфигурации титановых имплантатов в эксперименте.

Ключевые слова: титановые имплантаты, эндопротезирование тазобедренного сустава, остеогенез, костный мозг.

INFLUENCE OF TITANIUM IMPLANTS ON OSTEOGENESIS AND BONE MARROW IN EXPERIMENT

I.V. Usoltsev, V.A. Shenderov, O.A. Goldberg, G.V. Bondireva, N.P. Sudakov, S.A. Lepekhova, S.B. Nikiforov
(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk)

Summary. In the article given the analysis of the literature data and the results of the own data in experimental researching

of the osteogenesis processes, which take place in the bone tissue of proximal part of the hip and cell alterations after fixation of metal implant, which different in configuration in experiment.

Key words: titan implants, total hip joint arthroplasty, osteogenesis, bone marrow.

Известно, что заболевания и травмы крупных суставов относятся к числу наиболее распространенных патологических процессов опорно-двигательной системы, среди них поражения тазобедренного сустава по частоте занимают одно из первых мест [11,12,14,21]. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) – одно из основных направлений здравоохранения РФ в ортопедии для оказания высокотехнологичной помощи больным с тяжелыми формами поражения тазобедренного сустава [1-4,13,24,26]. Стабильная имплантация эндопротеза – основная задача оперирующего хирурга. Прочная первичная фиксация эндопротеза предопределяет достижение положительного результата операции и зависит от многих факторов, основными из которых являются конструктивные особенности эндопротезов и, прежде всего: конфигурация тазового и бедренного компонентов; рельеф контактных с костью поверхностей, включая пористое покрытие; дополнительные средства фиксации – винты, шурупы, шпонки, а костный цемент, биологические компоненты. В тоже время дальнейшая судьба эндопротеза, в том числе прочность его фиксации зависит от метаболизма костной ткани, а так же ее возможности к самообновлению и поддержанию собственного гомеостаза.

Классическими работами А.Я. Фриденштейна и его школы установлено, что одним из важных источников остеобластов является костный мозг [5-10,15-20,22,30,31]. По сложности и объему оперативного вмешательства, травматичности, связанной с обширным повреждением тканей и разрушением их структурной основы, в том числе и костного мозга ТЭТС является высокотравматичным воздействием [2,3,13].

Цель исследования – изучение метаболических и морфологических процессов, наблюдаемых при взаимодействии имплантируемого титанового имплантата и костной ткани с оценкой влияния на костный мозг проксимального отдела бедренной кости.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено в научном отделе экспериментальной хирургии с виварием НЦРВХ СО РАМН, (виварий I категории, ветеринарное удостоверение № 18-005304 от 27 октября 2004 года) при свободном доступе к пище и воде на рационе питания, соответствующем нормативам ГОСТа. При выполнении исследования выполнялись все биоэтические нормы работы с экспериментальными животными согласно приказа Минздрава СССР от 12.08.1977 г. №755. Объектом исследований были крысы-самцы линии Wistar (возраст 6-8 месяцев). В эксперименте были использованы окончато-полые и полнотелые титановые имплантаты $d = 1,5$ мм, марка титана – Т 0.1. Животные были распределены на группы:

1. Контроль (n=10): определение физиологических показателей относительной плотности костной ткани, миелограмм костного мозга, морфологии проксимального отдела бедренной кости;

2. Ложнооперированные животные (n=10): эта группа выделена с целью исключения получения необъективной информации в ходе эксперимента, полученной как результат хирургической агрессии на проксимальном отделе бедренной кости;

3. Группа (n=10) с имплантацией окончато-полого титанового штифта в канал бедренной кости. Была выделена для исследования изменений в проксимальном отделе бедренной кости при имплантации в ее канал окончато-полого имплантата, с возможностью сохранения функций костного мозга;

4. Группа (n=10) с имплантацией полнотелого

титанового штифта в канал бедренной кости. Группа была выделена для исследования изменений в проксимальном отделе бедренной кости при имплантации в ее канал полнотелого имплантата, с невозможностью сохранения костного мозга.

Также проводили: рентгенологический контроль (срок 1 сутки и 60 суток) с компьютерной денситометрией цифровых черно-белых изображений рентгенограмм бедренных костей крыс с анализом цветовых параметров с помощью программы Adobe Photoshop 6.0; исследование методом иммуноферментного анализа маркера резорбции костной ткани – остеокальцина; клеточный состав костного мозга (оперированная конечность).

Препараты окрашивались стандартными методами (фиксатор Май-Грюнвальда, краска Романовского-Гимза). Идентификация и подсчет клеточных элементов произведен с использованием микроскопов «AxioStar+» фирмы «ZEISS», на иммерсии, увеличение $\times 1000$. Подсчет произведен на 400-500 клеток.

Морфологические исследования: костная ткань в зоне расположения титанового имплантата, поперечные и продольные срезы бедренной кости на различных уровнях. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рентгенологический контроль

Рентгенологический контроль проводили дважды. Непосредственно сразу после операции с целью определения исходной плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости, а так же верификации локализации имплантируемого имплантата в канале бедренной кости. Второй – после 2-х месяцев наблюдения и вывода животных из эксперимента с целью определения конечной плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенологический контроль. Крыса. 1-е сутки после операции. Титановый имплантат в проксимальном отделе бедренной кости (указан стрелкой).

Компьютерная денситометрия проводилась после предварительной съемки полученных рентгенограмм на негатоскопе. Полученные изображения адаптирова-

линии остеосинтеза в данном случае (рис. 2).

При сравнении результатов по данному показателю имеет место абсолютное снижение уровня остеокальцина во всех опытных группах по сравнению с контролем. Однако уровень остеокальцина в группе животных с введением в проксимальный отдел бедренной кости полнотелого имплантата значительно выше, чем в группе с использованием окончатого-полого имплантата.

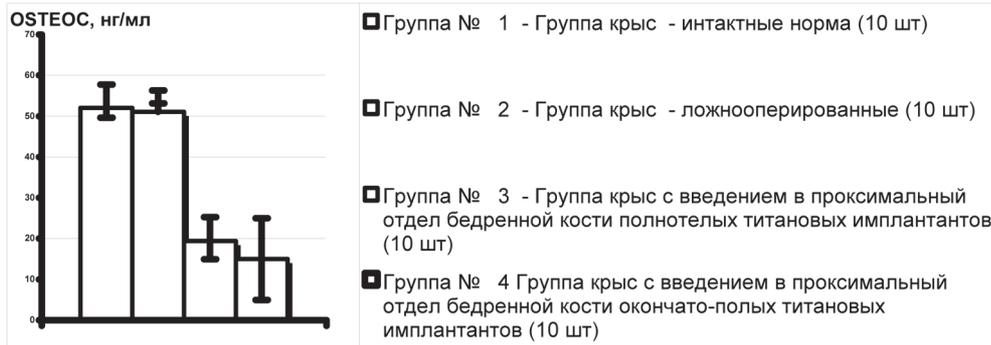


Рис. 2. Показатели сывороточного остеокальцина в группах исследования, нг/мл.

лись в черно-белый режим с анализом цветовых параметров. Показатель плотности костной ткани определялся в относительных единицах; точками сравнения были V поясничный позвонок и костная ткань бедренной кости непосредственно в месте расположения металлического имплантата. Установлено, что относительная плотность костной ткани проксимального отдела бедренной кости составила в группе контроля 8,5 отн. ед., в группе ложнооперированных животных – 9,1 отн. ед., в группе с окончатого-полыми полнотелыми титановыми имплантатами 23,3 отн. ед. и 22 отн. ед. соответственно. Выявлено, что титановый имплантат, независимо от его конфигурации, в срок 60 суток с момента имплантации, вызывает повышение плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости в сравнении с группой контроля и ложнооперированной группой животных ($p < 0,05$).

При сравнении клеточного состава костного мозга групп контроля и ложнооперированных животных не было отмечено значимых различий по всем показателям. В тоже время в миелограмме костно-

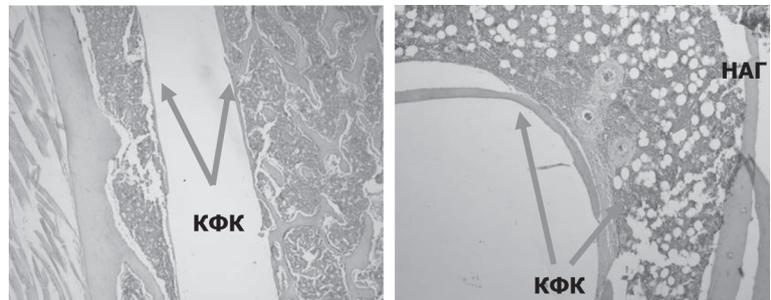


Рис. 4. Срез проксимального отдела бедренной кости крысы с новообразованной костно-фиброзной капсулой (КФК) и явлением неоваскуляризации (Наг). Окраска гематоксилин-эозин. 60 суток. X 200.

Исследование маркера метаболизма костной ткани

Остеокальцин, являясь одним из основных маркеров метаболизма костной ткани, синтезируется остеобластами и включается во внеклеточное пространство кости. Часть синтезированного остеокальцина попадает в кровоток, где и может быть определена. Измерение концентрации сывороточного остеокальцина предоставляет информацию о процессах снижения или об уве-

личении количества бластных клеток ($p < 0,05$) в сравнении с контролем (рис. 3). Клеточный состав костного мозга животных с полнотелыми имплантатами не отличался от контрольных.

Морфологическое исследование костной ткани

В костной ткани бедренной кости в группах контроля и ложнооперированных не наблюдалось патологических изменений, тогда как в группе животных с имплантированными окончатого-полыми титановыми имплантатами формировалась костно-фиброзная капсула с явлениями неоваскуляризации. У животных с имплантируемыми полнотелыми титановыми имплантатами также было отмечено образование костно-фиброзной капсулы в зоне расположения титанового имплантата, однако было установлено формирование вставочного дополнительного фрагмента костной ткани между кортикальной пластинкой и костно-фиброзной капсулой. Регистрировались признаки резорбции костной ткани в зоне расположения титанового имплантата (рис. 4, 5, 6).

В соответствии с рекомендациями оргкомитетов V и VI всемирных конгрессов по биоматериалам (Гавай, 2000), титан относится к группе биоинертных материалов. При имплантации данной группы материалов в костную ткань одной из наиболее общих реакций окружающих тканей на имплантат является формирование вокруг него «неприлипающей» фиброзной капсулы [23,25,27,28,29]. Полученная в данном исследовании морфологическая картина

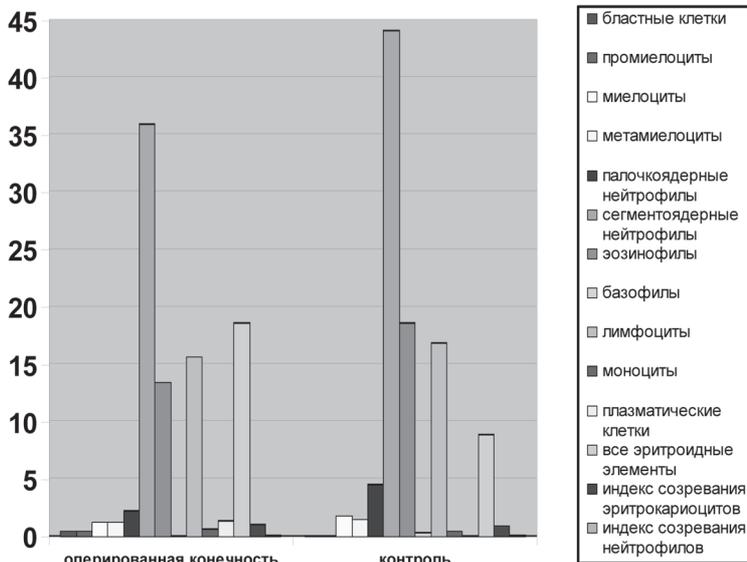


Рис. 3. Показатели миелограмм бедренной кости (оперированная конечность и контроль). Группа № 4 и № 1; 60 суток.

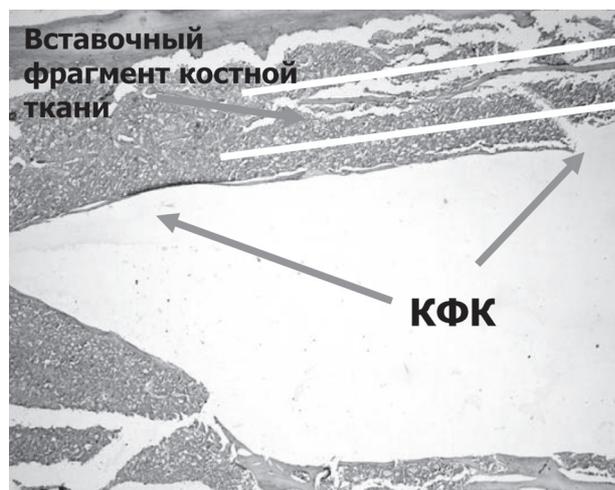


Рис. 5. Срез проксимального отдела бедренной кости крысы с новообразованной костно-фиброзной капсулой (КФК), вставочным фрагментом костной ткани между кортикальной пластинкой и костно-фиброзной капсулой вокруг имплантата. Окраска гематоксилин-эозин. 60 суток, х 200.

костной ткани в группе с окончато-полыми имплантатами соответствует общемировым данным литературы. Явление неоангиогенеза является смежным процессом, который происходит под действием общего стимулятора – фактора роста фибробластов-1, который обладает способностью стимулировать процессы ангиогенеза и остеогенеза как самостоятельно, так и в сочетании с другими факторами, не развивая фиброза или воспалительной реакции. Результаты, полученные в группе с имплантируемыми полнотелыми имплантатами, также согласуются с данными других авторов. Тем не менее, обнаружение вставочного фрагмента новообразованной костной ткани между кортикальной пластинкой и костно-фиброзной капсулой вокруг имплантата не было отмечено в доступных литературных источниках. Морфологическая картина резорбции костной ткани в данной группе свидетельствует о более сложных процессах взаимодействия костной ткани и имплантата.

Таким образом, полученная экспериментальная модель демонстрирует механизмы взаимодействия титанового имплантата и бедренной кости с форми-

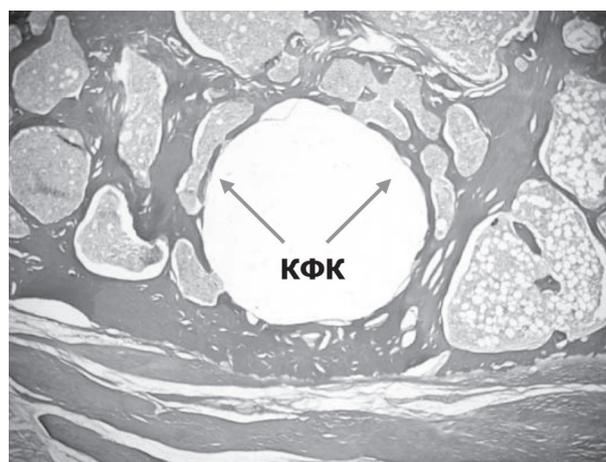


Рис. 6. Срез проксимального отдела бедренной кости крысы с новообразованной костно-фиброзной капсулой (КФК), Перист кортикальной пластинки с неровными контурами – морфология резорбции костной ткани. Окраска гематоксилин-эозин. 60 суток, х 200.

рованием костно-фиброзной капсулы, адаптивной перестройки костной ткани, изменением состава костного мозга. Титановый имплантат, независимо от его конфигурации, способствует увеличению плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости ($p < 0,05$). Окончато-полый титановый имплантат оказывает действие на костный мозг проксимального отдела бедренной кости, характеризуем увеличением количества бластных клеток ($p < 0,05$). Титановый имплантат окончато-полый конфигурации способствует более физиологической адаптивно-компенсаторной реакции костной ткани с формированием костно-фиброзной капсулы имплантата и процессом неоангиогенеза в проксимальном отделе бедренной кости крысы. Морфологическая перестройка костной ткани в зоне расположения полнотелого титанового имплантата характеризуется формированием костно-фиброзной капсулы имплантата, а также вставочного фрагмента новообразованной костной ткани между кортикальной пластинкой и костно-фиброзной капсулой вокруг имплантата. Резорбция костной ткани в данной группе свидетельствует о более сложных процессах взаимодействия костной ткани и имплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкин В.Н. Билатеральное эндопротезирование в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного сустава: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курган, 2007. – 24 с.
2. Горячев А.Н. Эволюция подходов к хирургическому лечению коксартрозов // Вестн. травматол. и ортопед. – 1996. – №3. – С.21-22.
3. Горячев А.Н., Туморин С.Н. Исходы тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // VI съезд травматологов и ортопедов России: тез. докл. – Н. Новгород, 1997. – С.541.
4. Кудинов О.А. Клинико-рентгенологическое и патологическое сопоставления при дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренного сустава в клинике эндопротезирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 21 с.
5. Кузнецов С.А., Лурия Е.А., Генкина Е.Н. Дифференцировка стромальной ткани в органах культуры костного мозга // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1978. – Т. 23. №11. – С.42-48.
6. Кузнецов С. А., Лурия Е.А., Генкина Е.Н. Образование очагов миелоидных клеток на колониях фибробластов тимуса и костного мозга в монослойных культурах // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1981. – №5. – С.610-613.
7. Кулагина Н.И., Лурия Е.А., Астахова В.С. и др. К методике клонирования стромальных клеток костного мозга человека // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1981. – №11. – С.39.
8. Куралесова А.Н., Леонтович А.М., Круковец И.Л. и др. Количественные характеристики переноса гемопоэтического микроокружения // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1984. – №12. – С.739-741.
9. Лацник И.В., Сидорович С.Ю., Фриденштейн А.Я. Влияние трипсинизации костного мозга на эффективность образования колоний фибробластов в монослойных культурах // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1981. – №9. – С.356-358.
10. Лурия Е.А., Оуэн М., Фриденштейн А.Я. и др. Образование кости в органных культурах костного мозга // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1986. – №4. – С.481-483.
11. Лучихина Л.В. Артроз. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия. – М., 2001. – 167 с.
12. Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Орлецкий А.К. и др. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // Вестн. травматологии и ортопедии. – 2001. – №2. – С.96-99.
13. Мовшович И.А. Эндопротезирование тазобедренного сустава: за и против // Анналы травматол. и ортопед. – 1996. – №3. – С.24-27.
14. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии // Тер. арх. – 1996. – №5. – С.5-8.
15. Панасюк А.Ф., Лурия Е.А. Образование колоний фибробластов в культурах клеток периферической крови // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1970. – №11. – С.96-98.
16. Панасюк А.Ф., Лурия Е.А., Фриденштейн А. Я. и др. Культуры фибробластоподобных клеток костного мозга че-