

Таблица 3

Скорректированная выживаемость трансплантата

Скорректированная выживаемость трансплантата	I группа	II группа	III группа
Однолетняя	83,3%	94,4%	100%
Двухлетняя	72,2%	83,3%	96,4%
Трехлетняя	61,1%	77,8%	96,4%

Выводы:

1. Длительная анурия у пациента с хронической почечной недостаточностью ожидающего трансплантацию почки не является противопоказанием к проведению операции.

2. Необходим индивидуальный подход к лечению каждого пациента с длительной анурией.

3. Разработанный способ диагностики и лечения пациентов с длительной анурией позволяет улучшить результаты, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. При выполнении полного курса выживаемость пациентов возросла на 14,5%, выживаемость трансплантата возросла на 35,3%.

4. Дополнительное специфическое обследование и лечение позволяет снизить количество урологических осложнений на 17% за трехлетний период наблюдения.

Литературы

1. Трансплантология: руководство для врачей // Под ред. В.И. Шумакова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МИА, 2006. – 544 с.
2. Зас, Л. Статистическое оценивание // Л. Зас. – М.: Статистика, 1976. – 598 с.
3. Kidney transplantation in abnormal bladder-Indian J Urol / S.K. Mishra [et al.]. – 2007. – 23;3. – P. 299–304
4. Long-term results of pediatric renal transplantation into a dysfunctional lower urinary tract / P.P. Luke [et al.]. // Transplantation. – 2003. – 76. – P. 1578–82.
5. Outcome of renal transplant in patients with abnormal urinary tract / Sager C. [et al.] // Pediatr Surg Int. 2010 Aug 31
6. Woodhouse CRT transplantation. Renal transplantation in adults with abnormal bladders / Neild GH, [et al.]. – 2004 Apr. – 15;77(7). – P. 1123–7.

THE TREATMENT IN THE PATIENTS WITH A LONG ANURY AT KIDNEY TRANSPLANTATION

A.V.KOLSANOV, B. I. KHARITONOV, I.A.BARDOVSKY

Samara State Medical University

Analyzed 155 kidney recipients operated on between 2006 and 2010. From them – 75 (47,7%) patients with the anury period more than 3 years. The way of treatment of patients with a long anury at transplantation of a kidney consists of three stages: presurgical, perioperative and postoperative. In research three groups are allocated. The first group of patients with a long anury without additional urological inspection and treatment. The second group with a long anury, but with carried out perioperative and postoperative stages. In the third group all three stages of treatment of patients with a long anury were carried out at kidney transplantation. The carried-out research proves efficiency of the offered way of treatment. Results, both in the next, and in the remote postoperative period are improved. At performance of a full course the survival rate of patients increased for 14,5%, the survival rate of a transplant increased for 35,3%. Additional specific inspection and treatment allows to reduce number of urological complications of 17% for the three-year period of supervision.

Key words: organ transplantation, kidney transplantation, urological complications in kidney transplantation.

УДК 616.12-005.4-08

ВОЗМОЖНОСТИ ДАЛАРГИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИБС

А.В. ДОНЦОВ*

Данная обзорная статья посвящена роли аналогов опиоидных пептидов в антистрессорной защите организма при ИБС. Рассмотрены механизмы влияния препарата даларгина на хроническое воспаление

* ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская ак. им. Н.Н.Бурденко МЗ РФ», ул. Студенческая, 10, Воронеж

вий ранее выполненных урологических операций. Проводили цистометрия, цистоманометрия, цистоскопия, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, предстательной железы. Определяли тип мочевого пузыря: гипорефлекторный, норморефлекторный или гиперрефлекторный. Проводили коррекцию плана лечения. Интраоперационно выполняли биопсию слизистого, подслизистого и мышечного слоя мочевого пузыря. Во время операции выбирали наиболее оптимальный вариант восстановления мочевыводящего тракта трансплантата. Выполняли следующие виды анастомозов: погружная методика Drop-in, по Мебелю-Шумакову, по Lich, по Starzl, по Красинцеву – Баркеру, суправезикальный анастомоз.

Третий послеоперационный этап начинали в раннем послеоперационном периоде. Мочевой пузырь дренировали уретральным катетером обычно от 2 до 7 суток. После стабилизации состояния и удаления катетера пациенту назначали строгий режим мочеиспускания. Объем порции мочи должен был быть в пределах 50 мл, затем он постепенно увеличивали и к трем неделям достигал 150-200 мл. Проводился курс физиотерапии – ультразвуковая терапия, электростимуляция области мочевого пузыря. У всех пациентов измеряли объем остаточной мочи и оценивали состояние чашечно-лоханочной системы трансплантата при помощи ультразвукового исследования. Исследовали лабораторные показатели такие как: общий анализ мочи и посев на стерильность. При нарушениях мочеиспускания назначали терапию селективными блокаторами α1-адренергических рецепторов, антихолинэстеразных препаратов. При выраженных нарушениях эвакуаторной функции мочевого пузыря возможна многократная катетеризация или формирование цистостомы. В нашем Центре отдается предпочтение пункционной цистостомии. На третьем этапе также проводился контроль функционального состояния мочевого пузыря: цистометрия, цистоманометрия, цистогрфия, урофлоуметрия. Всем пациентам проводилась цистоскопия. В отдаленном послеоперационном периоде выполняли нефросцинтиграфию с определением эвакуаторной функции почки и мочевыводящих путей трансплантата. При возникновении на любом этапе послеоперационного периода неустраняемых консервативно урологических осложнений важно своевременное и адекватное хирургическое вмешательство.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование выявило определенные закономерности. Группы схожи по возрасту, длительности нахождения на заместительной почечной терапии, длительности анурии, схеме проведенной операции. Однако послеоперационный период и результаты лечения в группах различны.

В послеоперационном периоде у некоторых больных наблюдались умеренные дисурические расстройства, купированные консервативной терапией. Урологические осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства, за трехлетний период наблюдения, показаны в таблице 1.

Таблица 1

Урологические осложнения

№	Урологическое осложнение	I группа	II группа	III группа
1	Кровотечение в мочевой пузырь, неоднократные острые задержки мочеиспускания. (потребовавшие троакарной эпицистостомии)	-	1	3
2	Некроз мочеточника трансплантата	1	-	-
3	Обструктивная уропатия	1	3	-
4	Орхоэпидидимит	-	1	-
5	Несостоятельность пузырно-мочеточникового анастомоза	3	-	-
6	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	-	2	-
	Всего:	5(28%)	7(24%)	3(11%)

Определена скорректированная выживаемость пациентов[2] с длительной анурией, выживаемость трансплантата в данных группах пациентов. Результаты представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Скорректированная выживаемость пациентов

Скорректированная выживаемость пациентов с длительной анурией	I группа	II группа	III группа
Однолетняя	94,3%	100%	100%
Двухлетняя	88,0%	96,2%	95,7%
Трехлетняя	81,2%	92,2%	95,7%

ние, процессы перекисного окисления липидов. Приведены данные о благоприятных кардиоваскулярных эффектах даларгина на клинические проявления ИБС.

Ключевые слова: ИБС, даларгин, кардиоваскулярные эффекты.

Как известно, прогноз при ИБС во многом определяется состоянием атеросклеротической бляшки, разрыв которой и последующее тромбообразование в коронарной артерии являются причиной острого коронарного синдрома и последующих осложнений. Один из механизмов, приводящих к разрыву бляшки, заключается в нарушении баланса между стресс-реализующих и стресс-лимитирующих системам организма [8,9].

Концепция стресс-лимитирующих систем заключается в том, что организм располагает регуляторно-модуляторными системами опиоидных пептидов с цитопротекторными свойствами, мобилизующимися при патологических состояниях и ограничивающими активность стрессорной реакции [1,7,11,23]. Медиаторы стресс-лимитирующих систем могут действовать как на центральном уровне, что приводит к уменьшению выброса в кровь катехоламинов и глюкокортикоидов, так и на периферическом уровне, непосредственно защищая клетки от стрессорных повреждений.

Известно, что иммунная система связана с нервной системой посредством продукции и секреции биологически активных веществ, к которым относятся опиоидные пептиды [2]. Широкая распространенность в центральной и периферической нервной системе, нервных окончаниях, эндокринных клетках и клетках иммунной системы обуславливает универсальную роль этих веществ как регуляторов физиологических и патологических процессов в организме. Доказано участие эндогенных ОП в формировании ощущения голода и пищевого поведения. Полагают, что увеличение потребления пищи при стрессе является результатом выброса эндогенных опиоидов [33].

В связи с этим внимание исследователей привлекает вопрос о применении при различных заболеваниях относительно нового класса биологически активных веществ – опиоидных пептидов, вырабатываемых в некоторых структурах головного мозга, и их синтетических аналогов, напр., синтетического аналога лей-энкефалина – отечественного препарата даларгина. Даларгин преимущественно взаимодействует с дельта-подтипом опиатных рецепторов, которые обеспечивают вегетативные и многие другие периферические эффекты опиоидов [16,19].

Первоначально даларгин начал использоваться в гастроэнтерологической практике с целью усиления процессов регенерации тканей [28], затем стал активно применяться в лечении острых и хронических панкреатитов, панкреонекрозов [3,15].

Даларгин обладает выраженным противострессорным [5,23], противошоковым [31], антиаритмическим и антиишемическим действием [21]. Эти свойства препарата позволяют применять его в хирургии в составе комплексной анестезии, в кардиологии – при остром инфаркте миокарда с доказанным кардиопротекторным эффектом [10,24], в реанимации, для оказания экстренной медицинской помощи [4,13].

Анализ данных литературы показывает, что даларгин может использоваться как дополнительное средство защиты от хирургического стресса [13,22]. Авторы отмечают достоверное снижение расхода анальгетиков, уменьшение выброса кортизола, катехоламинов, стабилизацию показателей центральной и периферической гемодинамики, повышение иммунологической защиты организма, цитопротективные свойства, предотвращающие развитие дистресс – индуцированных повреждений легких, печени, почек, поджелудочной железы, миокарда; уменьшается активность перекисного окисления липидов.

Аналоги опиоидных пептидов и перекисное окисление липидов. Немалую роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе ИБС, играет оксидативный стресс [12,17]. Одним из проявлений системного оксидативного стресса при метаболических расстройствах является увеличение образования окисленных *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП) [6]. Накопление окисленных ЛПНП стимулирует миграцию в эндотелий из кровяного русла моноцитов, которые трансформируются в макрофаги и начинают поглощать модифицированные липопротеидные частицы в больших количествах. Так инициируются процессы, результатом которых является формирование атеросклеротической бляшки [26].

Щепилова О.В. и соавт. изучили состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты при применении даларгина в комплексной терапии больных гепатитом А [32]. При данном заболевании повышается интенсивность

первичных и промежуточных этапов перекисного окисления липидов и снижается активность ферментативного и неферментативного звеньев системы антиоксидантной и антирадикальной защиты. Был установлен выраженный корригирующий эффект даларгина в отношении выявленных нарушений прооксидантно-антиоксидантного статуса.

В эксперименте было установлено, что внутривенное введение даларгина в дозе 100 мкг/кг за 30 мин до декапитации приводит к снижению интенсивности процессов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) в тканях крыс, особенно в мышечных [29]. Даларгин снижал интенсивность процессов перекисного окисления липидов как *in vivo*, так и в инкубируемых *in vitro* пробах тканей. Ингибирующий эффект даларгина на процессы липопероксидации обнаруживается и через 2 ч после введения пептида, но в меньшей степени, чем через 30 мин после инъекции.

В исследовании Украинской Л.А. применение медиатора стресс-лимитирующих систем даларгина при экспериментальной стресс-индуцированной альтерации легких уменьшало гиперактивацию ПОЛ, распад сурфактанта, выраженность отека и лейкоцитарной инфильтрации альвеол и увеличивало площадь газообмена [30]. Ограничение альтерирующих эффектов стресса путем введения комплекса стресс-лимитирующих веществ оказывает эффективное пульмопротекторное действие. Отмечено благоприятное влияние даларгина на репарацию и регенерацию тканей и улучшение микроциркуляции при лечении больных с синдромом диабетической стопы [27]. При обследовании больных ИБС были выявлены самостоятельные антиоксидантные и мембранопротекторные свойства даларгина [4]. Приведенные данные привлекают интерес к дальнейшему изучению возможностей даларгина в качестве корректора процессов липидной перекисидации.

Даларгин и воспаление. В связи с доказанным на сегодняшний день участием хронического субклинического воспаления в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний [34] представляет интерес вопрос о влиянии на данный процесс аналогов опиоидных пептидов. Так, имеются указания на то, что даларгин *in vitro* стимулирует изначально низкую активность нейтрофилов периферической крови здоровых людей и ингибирует повышенную – у больных с ожоговой травмой [2]. Это свидетельствует о том, что данный пептид влияет на процессы активации нейтрофильных лейкоцитов разнонаправлено, в зависимости от их исходного состояния. У здоровых людей даларгин дозозависимо стимулирует способность нейтрофилов периферической крови к активации *in vitro*, о чем свидетельствует увеличение количества активированных клеток и повышение активности НАДФН-оксидазы. Влияние даларгина на способность нейтрофилов к активации опосредовано через опиатные рецепторы, блокада которых налоксоном устраняет стимулирующий эффект. Введение даларгина крысам с острым экспериментальным панкреатитом оказывает протекторное действие на ткань поджелудочной железы с повышением регенераторной способности органа [2].

В клинической практике применение даларгина в лечении обострений хронического панкреатита способствовало более быстрой нормализации показателей воспаления (уровень лейкоцитов, СОЭ, фибриногена) [25].

Кардиоваскулярные эффекты даларгина. Как указывают Л.Н. Маслов и соавт., анализ литературных данных и результатов собственных исследований позволил заключить, что активация периферических опиатных рецепторов увеличивает устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии [21]. Следует отметить, что агонисты $\delta 1$ -рецепторов способны оказывать антиаритмический эффект даже в том случае, когда ишемическое повреждение миокарда уже произошло. Кроме того, активация опиатных рецепторов может не только предупреждать, но и устранять уже сформировавшуюся электрическую нестабильность сердца, о чем свидетельствует опиатэргическое увеличение порога фибрилляции желудочков у животных.

Было установлено, что внутривенное введение даларгина в дозе 0,1 мг/кг вызывало гипотензивный, положительный инотропный и положительный хронотропный эффект у пациентов с острым инфарктом миокарда [10,20]. При этом даларгин не вызывал появления синдрома коронарного обкрадывания [14]. Положительный хронотропный эффект даларгина был связан с оккупацией периферических опиоидных μ -рецепторов [20]. Прямое действие даларгина на сердце сопровождалось снижением ЧСС и замедлением проведения возбуждения в области атриовентрикулярного узла.

Включение даларгина в комплекс мер по предоперацион-

ной подготовке и послеоперационной поддержке при проведении чрезкожных вмешательств на коронарных артериях способствовало более быстрому обратному развитию ангинозного болевого синдрома, уменьшению потребности в нитратах, повышению толерантности к физическим нагрузкам, снижению уровня ПОЛ и стабилизации клеточных мембран, нормализации диастолической функции левого желудочка и дисперсии интервала QT, а также уменьшению уровня тревожности и депрессии [4].

Мало изучено влияние опиоидных пептидов на повреждение эндотелия сосудов и развитие эндотелиальной дисфункции как одного из ведущих патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что при возникновении нарушений структуры сосудистой стенки имеют место клеточные и гуморальные иммунные реакции, выражающиеся в появлении *сенситизированных к эндотелию лимфоцитов* (СЭЛ), *антиэндотелиальных антител* (АЭАТ) [18]. Было показано наличие повреждающего действия АЭАТ и СЭЛ на эндотелий сосудов, что позволило выделить возможные иммунные механизмы повреждения эндотелиоцитов при патологии, связанной с сосудистыми нарушениями. Коррекция цитотоксического влияния указанных факторов может осуществляться с помощью регуляторного пептида даларгина, обладающего не только иммуномодулирующим влиянием, но и непосредственным цитопротекторным действием на эндотелиоциты, что открывает новые перспективы в поисках путей лечения заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

Заключение. Анализ данных литературы позволяет заключить, что отечественный синтетический аналог опиоидных пептидов даларгин обладает такими эффектами, как антистрессорный, цитопротективный, антиоксидантный, антиишемический, что даёт основание для более углубленного изучения терапевтических возможностей его применения в лечении больных ИБС.

Литература

1. Балачевский, Б.В. Даларгин–индуцируемая модуляция функционально–метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов / Б.В. Балачевский, А.Н. Курзанов, А.А. Славинский // Успехи современного естествознания.– 2008.– № 5.– С. 75–77.
2. Булгаков, С.А. Даларгин в гастроэнтерологии / С.А.Булгаков.– М., 2008.– 49 с.
3. Быданова, С.С. Эффективность терапии даларгином больных ишемической болезнью сердца при медикаментозном лечении и коронарной ангиопластике : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.С.Быданова.– Ижевск, 2005.– 24 с.
4. Голиков, А.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно–сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин // Лечащий врач.– 2003.– №4.– С. 70–74.
5. Горизонтов, П.Д. Стресс и система крови / П.Д. Горизонтов, О.Н. Белоусов, М.И. Федотова.– М., 1983.– 240 с.
6. Зенков, Н.К. Окислительный стресс / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова.– М.: Наука, 2001.– 342 с.
7. Кассир, Н.Н. Влияние даларгина и иммуномодуляторов на стресс–протекторную систему и неспецифическую резистентность больных при общей анестезии : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Н.Н.Кассир.– Ростов на Дону, 2006.– 24 с.
8. Кирьянова, А.Н. Опыт применения и оценка эффективности даларгина в комплексной терапии острого инфаркта миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н.Кирьянова.– Ижевск, 2002.– 23 с.
9. Курзанов, А.Н. Влияние даларгина на панкреатическую секрецию / А.Н.Курзанов, В.А. Олейник, В.А. Виноградов // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.– 1986.– № 2.– С. 74–76.
10. Курзанов, А.Н. Лиганды опиатных рецепторов в клинической гастроэнтерологии / А.Н.Курзанов // Международный журнал экспериментального образования.– 2010.– №11.– С. 94–96.
11. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков.– М., 2001.– 78 с.
12. Мартынова, Е.Р. Участие мю- и дельта-опиатных рецепторов в реализации вегетативных эффектов опиоидных пептидов / Е.Р.Мартынова, О.С.Медведев // Бюлл. эксперим. Биологии и медицины.– 1986.– № 1.– С. 60–62.
13. Кардиоваскулярные эффекты d-ala2, leu5, arg6-энкефалина (даларгин) связаны с активацией периферических опиоидных μ -рецепторов / Л.Н. Маслов [и др.] //Экспериментальная и клиническая фармакология.– 2008.– Т.71.– №1.– С. 21–28.
14. Феномен повышенной устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии при активации периферических опиатных рецепторов / Л.Н. Маслов [и др.] // Вестник аритмологии.– 2002.– № 26.– С. 78–90.
15. Матюшенко, С.А. Применение даларгина при длительных операциях на мягких тканях лица : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А.Матюшенко.– Хабаровск, 2009.– 21 с.
16. Пульников, С.А. Комплексное лечение хронического рецидивирующего панкреатита с применением даларгин–электрофореза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А.Пульников.– М., 2002.– 24 с.
17. Окислительно-антиоксидантные изменения при формировании нестабильной атеросклеротической бляшки / Ю.И. Рагино [и др.] // Бюлл. Эксперим. биологии и медицины.– 2007.– Т.144.– №11.– С.500–502
18. Сиротин, Б.З. Даларгин в комплексном лечении язвенных поражений. при синдроме диабетической стопы / Б.З.Сиротин, К.В. Жмеренецкий, О.В. Ушакова.– Хабаровск, 2002.– 80 с.
19. Смагин, В.Г. Клиническая оценка гексапептида даларгина как средства лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.Г.Смагин// Терапевт. архив.– 1984.– № 11.– С. 49–51.
20. Таджибова, Л.Т. Влияние даларгина на интенсивность перекисного окисления липидов в тканях крыс / Л.Т. Таджибова, Т.Н. Даудова, Н.К. Кличханов // Вестник Дагестанского государственного технического университета. Технические науки.– 2011.– №1.– С. 105–112.
21. Украинская, Л.А. Стресс-индуцированная альтерация легких и ее коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем : автореф. дис. ...канд. наук / Л.А.Украинская.– Иркутск, 2002.– 24 с.
22. Щепилова, О.В. Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в оценке эффективности применения даларгина в комплексной терапии больных гепатитом А / О.В.Щепилова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии.– 2008.– №13.– С. 20–23.
23. Morley, J.E. Stress– induced eating is mediated through endogenous opiates / J.E. Morley, A.S. Levine // Science.– 1980.– N209.– P. 1259–1261.
24. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R.Ross // N. Engl. J. Med.– 1999.– Vol. 340.– P. 115–126.

THE OPPORTUNITIES OF DALARGIN IN THE TREATMENT IN THE PATIENTS WITH CHD

A.V. DONTSOV

State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

This review article focuses on the role of opioid peptide analogues in the antistress protection of the organism in CHD. Mechanisms of dalargin action to chronic inflammation, lipid peroxidation examined. Data on the favorable cardiovascular effects of dalargin on the clinical manifestations of CHD are shown.

Key words: CHD, dalargin, cardiovascular effects.

УДК 616.248-053.6-082:615.834

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОДРОСТКОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В УСЛОВИЯХ ДЕТСКОГО РЕСПИРАТОНОГО ЦЕНТРА САНАТОРНОГО ТИПА

И.Н.ЕРМАКОВА*, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ**

Выявление групп риска, прогнозирование тяжелого течения болезни у подростков, жителей села и отдаленных районов при своевременном назначении адекватных доз противовоспалительных препаратов; создание организационной модели – респираторного детского пульмонологического центра (включающего функциональное взаимодействие врача, педагога, психолога) в системе оказания комплексной реабилитационной помощи сельским детям, страдающим БА, позволяет повысить эффективность и качество профилактической, лечебной и восстановительной работы с детьми с ограничен-

* Тверская государственная медицинская академия, ул. Советская, 4, г.Тверь, 170021

** Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России, Талдомская улица, 2, г. Москва