

торными, рентгенологическими методами, и эзофагогастродуоденоскопию, рефлюкс-эзофагит выявляется у значительно большей части больных, чем при обследовании без применения эндоскопии (в 29%). У больных с язвой двенадцатиперстной кишки он наблюдается чаще, чем у страдающих язвой желудка (30,6% и 17,6%); у перенесших резекцию желудка по поводу осложненной язвы рефлюкс-эзофагит обнаруживается в 21,6%.

Появлению рефлюкс-эзофагита способствуют наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, аэрофагия, работа, связанная с частыми резкими наклонами и сгибанием туловища, вынужденной рабочей позой, вызывающей повышение внутрибрюшного давления, поспешная обильная еда, длительные промежутки между приемами пищи.

Влияние возраста на частоту возникновения рефлюкс-эзофагита удалось установить лишь по отношению к больным, у которых язвенная болезнь сочеталась с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, поскольку эта грыжа значительно чаще встречается у людей пожилого и старческого возраста, чем у молодых.

При рефлюкс-эзофагите следует вносить коррективы в «классический» курс противоязвенного лечения: надо соблюдать осторожность в применении холинолитиков, предпочтительнее назначать препараты типа метоклопрамидов (церукал, реглан, примперан), нерастворимые щелочи с анестетиками. Рекомендуются также модифицированная методика бальнео- и диетотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванцян Э. Н., Юдин А. А., Чиссов В. И. Клин. мед., 1972, 7.—2: Выгоднер Е. Б., Кислина В. М., Эльдарханов А. Ю. Там же, 1976, 5.—3: Дибихева Г. В. Там же, 1974, 1.—4: Пелешук А. П., Широкова К. И., Горчакова Г. А., Серебряна Л. А. Санаторное лечение хронического гастрита и язвенной болезни. Киев, Здоров'я, 1979.—5: Салупере В. П., Калла П. П., Даниел Н. Ю., Татунтс Е. Н. Тер. арх., 1977, 12.—6: Серебряна Л. А., Мавродий В. М. а) Врач. дело, 1976, 4; б) Врач. дело, 1977, 3.

Поступила 20 мая 1980 г.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 615.015+575.191]—616

ПРОБЛЕМА ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ПАТОЛОГИИ

Проф. И. М. Рахматуллин

Кафедра патологической физиологии (зав.—заслуж. деят. науки ТАССР проф. И. М. Рахматуллин) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

Во врачебной практике довольно часто отмечают индивидуальные особенности реагирования на введение одних и тех же доз лекарственного препарата. В старых руководствах можно найти упоминания о «лекарственных идиосинкразиях» как о крайних степенях отклонения индивидуальных реакций, но без какого-либо объяснения механизмов. Делались попытки объяснить необычные реакции на лекарственные вещества с позиций аллергии [4, 8]. Однако лишь успехи генетики позволили раскрыть индивидуальные особенности реагирования на различные фармакологические препараты. Исходным пунктом для решения проблемы послужили исследования, показавшие, что понятие «нормы» активности ферментов различных жидкостей и тканей организма является весьма условным и что имеется широкий спектр колебаний активности энзимов у разных лиц. Этот феномен определяется генетической неоднородностью клеток, продуцирующих энзимы. Оказалось, что даже у монозиготных близнецов активность ферментов различна; это дало основание говорить о биохимической индивидуальности организма [13].

Все это в равной степени относится и к характеристике ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарственных препаратов. Естественно, эффект действия лекарственного препарата зависит от многих факторов, в том числе и от ак-

тивности ферментов, принимающих участие в его метаболизме. Любое лекарственное вещество, введенное в организм, должно всосаться, пройти через различные биологические мембраны, может быть, комплексироваться с чем-либо, воздействовать на определенные рецептивные поля, инактивироваться, выводиться из организма и т. д. [2, 10]. Если проследить весь путь пребывания лекарственного вещества в организме и расчленил его на отдельные звенья, то окажется, что эти звенья — этапы определенной биохимической цепи, каждый участок которой обеспечивается определенными ферментными системами, хотя эти механизмы изучены далеко еще не для всех медикаментозных препаратов.

Вполне естественно, что у разных лиц в силу их генетической неоднородности может быть различная активность ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, и от этого, безусловно, будет зависеть в известной мере реакция организма на введение того или иного лекарственного препарата. Раздел науки, который изучает генетические особенности ферментов, принимающих участие в биотрансформации фармакологических препаратов, получил название фармакогенетики. Канадский исследователь В. Калоу (1951), один из основателей этого направления в науке, считает, что неадекватные реакции на введение лекарственного препарата, обусловленные генетическими факторами, могут проходить в двух вариантах. Во-первых, вследствие дефекта генетического контроля микросомальных энзимов печеночных клеток (или клеток других органов), то есть из-за нарушения метаболизма лекарственных веществ, могут образовываться атипичные энзимы с большей или меньшей активностью. Во-вторых, некоторые лекарственные вещества способны вызвать необычную реакцию, так как возможны генетические дефекты ферментных систем или биохимической организации тех тканей и структур, с которыми контактируют лекарственные препараты, хотя эти органы и ткани не принимают участия в разрушении лекарственных препаратов. Оба варианта имеют важное значение для клиники [1, 12].

Рассмотрим несколько примеров, характеризующих первую группу осложнений.

1. Известно, что сукцинилхолины (дитилин, суксаметоний, миорелаксин) разрушаются сывороточной холинэстеразой (бутирилacetилхолинэстеразой). У некоторых лиц вследствие генетического дефекта вместо типичной сывороточной холинэстеразы циркулирует в крови атипичная эстераза — не разрушающая или плохо разрушающая эти деполаризанты. Поэтому возможны серьезные осложнения при применении данных препаратов. Например, при введении 40 мг дитилина взрослому человеку обычно апное длится всего 2—3 мин, а в случаях, когда имеются атипичные варианты сывороточных холинэстераз, эта же доза препарата может вызвать задержку дыхания на несколько десятков минут [7]. 0,03% людей гомозиготны по типичной сывороточной холинэстеразе, около 3% гетерозиготны, а подавляющее большинство людей гомозиготны по нормальной сывороточной холинэстеразе. Соответственно эти три группы имеют дибукановое число, или число Калоу, равное 15—20%, 50—70% и 72—82% (дибукаиновое число показывает степень угнетения дибуканом сывороточной холинэстеразы, в норме оно составляет 72—82%).

2. Для лечения туберкулеза и некоторых других заболеваний применяются препараты гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК). Инактивация препаратов ГИНК зависит от ацетилтрансферазы, локализованной в митохондриях гепатоцитов. По активности этого фермента людей можно подразделить на несколько групп: кроме «нормы» выделяются крайние типы с высокой и низкой активностью фермента — «быстрые» и «медленные» инактиваторы. Фенотип «медленный инактиватор» обусловлен гомозиготностью по рецессивному аллелю. Накопление препарата в организме при наличии медленного ацетилятора вызывает ряд побочных явлений: периферические нейропатии, полиневриты и др. Всего этого можно избежать при определении активности ферментов, разрушающих ГИНК, в клинической практике. Обычно обследуемым лицам вводят внутривенно 10 мг/кг ГИНК и через 4 ч определяют содержание медикамента в крови. В норме концентрация ГИНК — 2 мкг/мл, у группы быстрых ацетиляторов — 0,1—0,2 мкг/мл, у медленных ацетиляторов — 3—4 мкг/мл [11].

3. Иногда встречается генетическая недостаточность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы. Этот фермент обеспечивает конъюгацию с глюкуроновой кислотой билирубина, ряда веществ эндогенного происхождения (стероидов и др.) и многих лекарственных препаратов. Недостаточность глюкуронилтрансферазы, содержащейся в основном в клетках печени, может проявиться в возникновении неконъюгированной гипербилирубинемии, даже желтухи, а также в нарушении обмена ряда эндогенных веществ и метаболизма лекарственных препаратов. Назначение лекарственных веществ, которые требуют для своего выведения конъюгации с глюкуроновой кислотой, при этом состоянии противопоказано.

Примером второй группы побочных реакций на лекарственные вещества является генетический дефект синтеза глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) в эритроцитах. Известно, что важную роль в стабилизации мембраны эритроцитов играет восстановленный глутатион. При недостаточности этого фермента нарушаются процессы восстановления глутатиона, и введение ряда лекарственных веществ вызывает нарушение проницаемости оболочки эритроцитов с последующим гемолизом. К таким веществам относятся препараты нитрофуранового ряда и др. [14]. В литературе имеются указания, что у людей с недостаточностью Г-6-ФД явления гемолиза могут возникнуть не только при приеме лекарственных веществ, но и при употреблении некоторых пищевых продуктов, например конских бобов, крыжовника, красной смородины и др.

Описаны случаи генетического дефекта метгемоглобинредуктазы в эритроцитах, вследствие которого введение терапевтических доз ряда лекарственных препаратов (нитрита натрия, амилнитрита, нитроглицерина и др.) может вызвать длительную метгемоглобинемию.

Анализируя эту проблему, мы также должны обратить внимание на то, что активность ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, может изменяться в процессе жизнедеятельности организма. Очень важным для патологии является, во-первых, изучение действия различных фармакологических препаратов, которые могут сами действовать на активность ферментных систем, принимающих участие в разрушении лекарственных веществ. Причем это может быть и тормозящее действие, а в других случаях, наоборот, — индуктивный эффект. Во-вторых, нарушение активности ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, может возникнуть под влиянием различных патологических состояний в тех органах, где происходит процесс инактивации. Так, известно, что активность Г-6-ФД снижается при печеночной или почечной недостаточности или в связи со старением организма. Геронтологи, учитывая особенности физиологии лиц пожилого возраста, обращают на это большое внимание.

Особый интерес представляет проблема индукции активности ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты [5, 9]. При совместном приеме фенobarбитала с непрямыми антикоагулянтами уменьшается эффект действия этих препаратов вследствие ускоренного их разрушения. Но если отменить фенobarбитал, та же доза антикоагулянтов будет уже чрезмерной и вызовет нарушение свертывания крови [3].

Практическим врачам необходимо учитывать, что индукцию ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, вызывает и длительное употребление алкоголя. Поэтому у алкоголиков применение ряда лекарственных веществ является малоэффективным [6].

Анализируя проблему фармакогенетики в патологии, необходимо отметить, что недостаточность ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарственных веществ, может встречаться без какой-либо генетической отягощенности в развивающемся организме. У новорожденных, детей первых месяцев жизни, не говоря уже о недоношенных детях, имеется функциональная незрелость ферментных систем, метаболизирующих лекарственные вещества.

Мы затронули лишь некоторые аспекты этой важной проблемы в патологии. Необходимо помнить, что шаблонная дозировка лекарственных веществ таит большие опасности, и назначение лекарственных препаратов требует творческого подхода.

Проблему фармакогенетики в патологии нельзя отнести к казуистике, так как по данным ВОЗ у 2,5% населения срок нахождения препаратов в организме приблизительно в 3 раза больше, чем у остальной части населения. Следовательно, число людей, находящихся под угрозой неблагоприятных реакций на лекарственные вещества, достаточно большое.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков. Генетика человека, наследственность и патология. М., Медицина, 1978.
2. Гринберг К. Н. Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1970, 6.
3. Муравьев И. М., Кузьмин В. Д., Кудрин А. Н. Несовместимость лекарственных веществ. М., Медицина, 1978.
4. Рахматуллин И. М., Толтегина Т. Б. Казанский мед. ж., 1959, 5.
5. Сергеев П. В., Ведерников Н. Н., Майский А. И. Фармакол. и токсикол., 1973, 6.
6. Скаун Н. П. Основы фармакогенетики. Киев, «Здоров'я», 1976.
7. Теплоухова И. М. Хирургия, 1968, 9.
8. Александр Г. Л. Осложнения при лекарственной терапии. М., Медгиз, 1958.
9. Маждракс Г., Попхристов П. Лекарственная болезнь. София, 1973.
10. Парк Д. В. Биохимия чужеродных соединений. М., Медицина, 1973.
11. Соради И. Венгерская фармакотерапия, 1970, 4.
12. Харрис Г. Основы биохимической генетики. М., «Мир», 1973.
13. Янагасе Т., Цуда К. и др.

ЛАПАРОСКОПИЯ В НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ У ДЕТЕЙ

Доктор мед. наук Е. И. Фinkelъсон, О. Д. Гранников, В. И. Петлах

Детская горбольница № 20 им. К. А. Тимирязева г. Москвы

Реферат. Обобщен опыт применения лапароскопии в неотложной хирургии детского возраста. Описана лапароскопическая картина при остром аппендиците, спаечной кишечной непроходимости, первичном перитоните, травме органов брюшной полости, аппендикулярных инфильтратах, заболеваниях внутренних половых органов у девочек. Показана целесообразность широкого внедрения метода в практику.

Ключевые слова: неотложная хирургия у детей, лапароскопия.

Библиография: 2 названия.

Трудности распознавания острых хирургических заболеваний брюшной полости, обусловленные нередко отсутствием объективных и обилием субъективных данных в условиях экстренной хирургии, явились основанием для применения диагностической лапароскопии. Вначале к ней прибегали при плановых, а затем и при экстренных хирургических вмешательствах у взрослых больных. С 1977 г. мы стали использовать лапароскопию при ряде острых хирургических заболеваний у детей.

Лапароскопия при остром аппендиците. Ошибки в диагностике острого аппендицита у детей связаны прежде всего с анатомо-физиологическими и психическими особенностями детского возраста. Анализируя причины летальности при аппендиците, И. П. Гордеева (1978) указывает, что в 19% были допущены диагностические ошибки врачами хирургических стационаров.

Задачи, которые предстоит решить при лапароскопии, сводятся к определению расположения отростка и выяснению характера воспалительного процесса, а также степени вовлечения в воспалительный процесс других отделов брюшной полости.

Эндоскопическая диагностика деструктивных форм аппендицита, как правило, не сложна — состояние червеобразного отростка не оставляет сомнений: он отечен, гиперемирован, с налетами фибрина, нередко с припаянными к нему прядами сальника и других органов. Трудности возникают в тех случаях, когда не удается непосредственно увидеть червеобразный отросток и приходится основываться на косвенных признаках заболевания (локальная гиперемия париетальной брюшины и расположенных в проекции отростка органов, умеренно выраженный парез прилегающих петель тонкой кишки, вовлечение в процесс прядей большого сальника). Важное значение для диагностики заболевания имеет инструментальная «пальпация» тканей и органов, вовлеченных в воспалительный процесс (она дает ощущение их ригидности и отечности), а также определение характера выпота в брюшной полости. Наиболее сложна эндоскопическая диагностика при решении вопроса о так называемых вторичных изменениях отростка, причиной которых могут явиться выраженный мезаденит, первичный перитонит, аднексит, онкологические заболевания и др. Существенную помощь при этом оказывает сопоставление эндоскопической картины с данными анамнеза заболевания.

Из 528 больных, которым произведена лапароскопия при подозрении на острый аппендицит, у 124 был выявлен мезаденит, у 187 в ближайшие сутки после лапароскопии или во время нее установлены различные нехирургические заболевания (дискинезия кишечника, копростаз, детские инфекции, патология мочевой системы, катаральный холецистит, болезнь Боткина, онкологические заболевания), у 211 обнаружены деструктивные формы аппендицита, при этом у 37% больных диагностические трудности были связаны с особенностями расположения отростка.

Лапароскопия при острой кишечной непроходимости. Эта патология по своему клиническому течению у детей нередко бывает сходной со многими другими заболеваниями. Причинами ее могут быть спайки после перенесенных ранее заболеваний, инфильтраты брюшной полости различной этиологии, опухоли, кисты и т. д. Летальность при острой кишечной непроходимости прямо пропорциональна срокам заболевания. Поэтому очень важно получить достоверную информацию в предельно короткие сроки. Выполняя лапароскопию при подозрении на ост-