

**КАЗАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**ТОМ
LXXXI**

3

2000

Казанский мед. ж., 2000, 81, 3, 161—240.

Редакционная коллегия:

Д.М. Зубаиров (главный редактор),

Н. К. Агишева (отв. секретарь), Д.К. Баширова, В.Ф. Богоявленский (зам. главного редактора), Х. З. Гафаров, М. М. Гимадеев (зам. главного редактора), К. Ш. Зыятдинов, И.А. Латфуллин, И. Г. Низамов, О. И. Пикуза, И. А. Салихов, Э.Н. Ситдыков, И.Ф. Фаткуллин, М.Ш. Шафеев

Редакционный совет:

Н.Х. Амиров (Казань), В.Ю. Альбицкий, (Казань), Э.И. Аухадеев (Казань), А.А. Визель (Казань), Р.М. Газизов (Казань), А.Н. Галиуллин (Казань), В.И. Галочкин (Казань), А.А. Гильманов (Казань), В.Е. Григорьев (Казань), Д.Ш. Еналеева (Казань), В.Ф. Жаворонков (Казань), Ш.З. Загидуллин (Уфа), Л.Е. Зиганшина (Казань), И.А. Ибатуллин (Казань), Г.А. Иваничев (Казань), М.Ф. Исмагилов (Казань), И.И. Камалов (Казань), А.М. Карпов (Казань), Б.А. Королев (Нижний Новгород), А.Ф. Краснов (Самара), В.А. Кузнецов (Казань), Л.А. Лещинский (Ижевск), М.З. Миргазизов (Казань), М.К. Михайлов (Казань), И.З. Мухутдинов (Казань), А.П. Нестеров (Москва), Г.Г. Нуреев (Казань), О.К. Поздеев (Казань), В.П. Рассанов (Йошкар-Ола), И.М. Рахматуллин (Казань), М.Р. Рокицкий (Казань), И.Г. Салихов (Казань), Е.П. Сведенцов (Киров), Р. М. Тазиев (Казань), В. В. Талантов (Казань), Р. Г. Фатихов (Казань), Р.Р. Хабибуллаев (Наб. Челны), Р.У. Хабриев (Москва), Р.Ш. Хасанов (Казань), А. Д. Царегородцев (Москва).

Издается с 1901 года
Выходит 6 раз в год

Подписка принимается во всех почтовых отделениях СНГ.

Адрес редакции "Казанского медицинского журнала":
г. Казань, ул. Декабристов, 2. Тел. 43-70-74.

Корреспонденцию направлять по адресу:
420066, г. Казань, а/я 53.

Адрес "Казанского мед. ж." в сети "Internet"
http://www.kcn.ru/tat_en/science/kazmed

Литературный редактор А.Ш. Закирова
Компьютерная верстка А.И. Никиткова

Журнал зарегистрирован в Госкомитете по печати РФ, свидетельство № 1198.

Подписано в печать 22.06.2000 г. Формат издания 70×108^{1/16}. Бум. мел. № 1.

Гарнитура таймс. Объем 5 п.л. Уч. изд. 10,8. Тираж 610 экз. Зак. Э-259.

Отпечатано в типографии ГУП ПИК "Идел-Пресс", 420066, Казань, Декабристов, 2.

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАЙ
ИЮНЬ
2000

3

ТОМ
LXXXI

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616—053.1—039.78(470.41)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СИСТЕМА ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Л.Н. Шайхутдинова

Отдел охраны здоровья матери и ребенка (нач. — Д.Г. Галеева) МЗ РТ, кафедра биомедицины и медицинского права с курсом истории медицины (зав. — проф. В.Ю. Альбицкий) Казанского государственного медицинского университета

Использование современных достижений медицины позволило в последние годы снизить в Республике Татарстан уровень экзогенных причин смерти новорожденных. Однако успехи в борьбе с эндогенными причинами все еще остаются на весьма скромном уровне, что ведет к относительному росту врожденных пороков развития (ВПР) в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

По данным ВОЗ, около 5% новорожденных страдают наследственными заболеваниями; 40% ранней младенческой смертности и инвалидности с детства обусловлены наследственными факторами [2]. Распространенность ВПР в Российской Федерации и странах СНГ колеблется от 4 до 50 на 1000 новорожденных [2]. При целенаправленной организации выявления ВПР в режиме мониторинга их частота у живорожденных составляет 28, а к концу первого года жизни за счет вновь выявленных аномалий — 74 на 1000 детей [5]. Среди

мертворожденных причиной гибели плода в 35,5% случаев являются ВПР [4]. Ежегодно в Республике Татарстан появляются на свет более 600 детей с наследственной патологией, большинство из которых погибают или становятся инвалидами.

В 1993—1997 гг. частота ВПР среди новорожденных возросла с 14,5 до 18,1 на 1000 родившихся живыми, что обеспечивает им стабильное второе место в структуре заболеваемости данного контингента после отдельных состояний перинатального периода. Заболеваемость детей первого года жизни в течение этих лет увеличилась с 18,1 до 23,6 на 1000 детей, достигших года, а первичная заболеваемость (incidence) детей в возрасте до 14 лет — с 2,5 до 4,4 на 1000 детского населения.

Изучение ВПР среди детского населения в 46 территориях республики показало колебания за 5 лет от 0,4 до 6,0‰. Лидирующую позицию среди территорий занимают промышленные центры

республики — Казань и Нижнекамск, где частота ВПР превышает среднереспубликанский показатель приблизительно в 2 раза. Высокая частота ВПР (выше среднереспубликанского уровня) наблюдается также в Арском, Елабужском, Камско-Устьинском, Кукморском, Новошешминском, Рыбнослободском, Тетюшском районах.

Показатели ВПР в 2 раза ниже среднереспубликанских (то есть 1,5 на 1000 детей) были нами условно определены как низкие. К районам с таким показателем относятся 23 территории республики. В остальных 14 районах этот показатель был средним — от 3,0 до 1,5 на 1000 детского населения.

Распространенность (prevalence) ВПР среди детей до 14 лет за 1993—1997 гг. в ряде районов также превышала среднереспубликанский показатель (11,3‰): в Нижнекамске — 23,0‰, Казани — 18,7‰, Кукморском районе — 15,6‰, Тетюшском — 14,0‰, Лениногорском — 12,1‰, Атнинском — 11,6‰, Рыбнослободском — 11,2‰.

Заслуживает внимания и роль врожденной патологии в структуре абортосов и мертворожденных. Исследованиями Института медицинской генетики показано, что спонтанными абортами заканчивается около 15% зарегистрированных беременностей, причем почти в 50% случаев они обусловлены хромосомными и геномными мутациями [3]. В Республике Татарстан самопроизвольные абортосы являются исходом около 8% беременностей, и если ориентироваться на данные этого института, то в половине случаев спонтанные абортосы в республике вызваны врожденной патологией (что в абсолютном выражении составляет около 3 тысяч).

Основными причинами мертворождения в республике являются антенатальная и интранатальная асфиксия плода (см. табл.). Второе место (11,4%) как причина гибели плода занимают ВПР в антенатальном (9,7%) и интранатальном (15,7%) периодах. За пятилетний период удельный вес ВПР среди непосредственных причин потерь жизнеспособных детей в раннем неонатальном периоде увеличился с 12,4 до 19,8%.

Таким образом, если до 1993 г. в структуре неонатальной смертности второе место после ателектазов легких занимали родовые травмы, то с 1993 г. ВПР оттеснили их на третье место.

За десятилетний период (1987—1996) отмечено повышение уровня потерь новорожденных в раннем неонатальном периоде от ВПР в 2 раза (1987 г. — 0,9; 1996 г. — 1,8 на 1000 родившихся живыми и мертвыми; $P < 0,001$) [1]. В позднем неонатальном и постнеонатальном периодах ВПР занимают в структуре причин смертности первое место (41,0% и 34,1% соответственно).

На фоне снижения детской смертности (0—14 лет) в Республике Татарстан (с 1,4 в 1992 г. до 1,3 на 1000 детского населения в 1997 г.) ее уровень от ВПР остается практически неизменным (0,26‰).

Анализ непосредственных причин детской смертности по возрастным группам показывает, что основные потери детей от ВПР приходится на период младенческой смертности (87,8%), затем происходит постепенное ее снижение (см. рис.).

В 1996 г. были впервые получены данные о детях-инвалидах, структуре детской инвалидности на основе Международной номенклатуры нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности. Из общего числа детей-инвалидов в Республике Татарстан (12980 чел.) 18,1% (в РФ — 16,9%) получили инвалидность в связи с имеющимися у них ВПР (мальчиков было 54%, девочек — 46%). В структуре ВПР, приведших к инвалидности детей, аномалии центральной нервной системы и органов чувств составляют 18,7%, сердечно-сосудистой системы и системы кровообращения — 26,5%, хромосомные аномалии — 8,8%.

К росту случаев рождения детей с ВПР приводят генетические нарушения в сочетании с новыми мутациями под воздействием факторов окружающей среды. Имеющиеся в настоящее время меры профилактики рождения детей с ВПР недостаточно эффективны и не позволяют существенно снизить показатель их распространенности.

Структура причин ранней неонатальной смерти в Республике Татарстан (в % к итогу)

Причины	1992 г.	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.
ВПР	12,4	14,4	16,8	16,6	19,8
Родовая травма	16,1	12,2	14,4	12,5	11,4
Ателектазы легких	36,8	31,1	30,0	25,3	28,1
Прочие	44,7	42,3	38,8	45,6	40,7

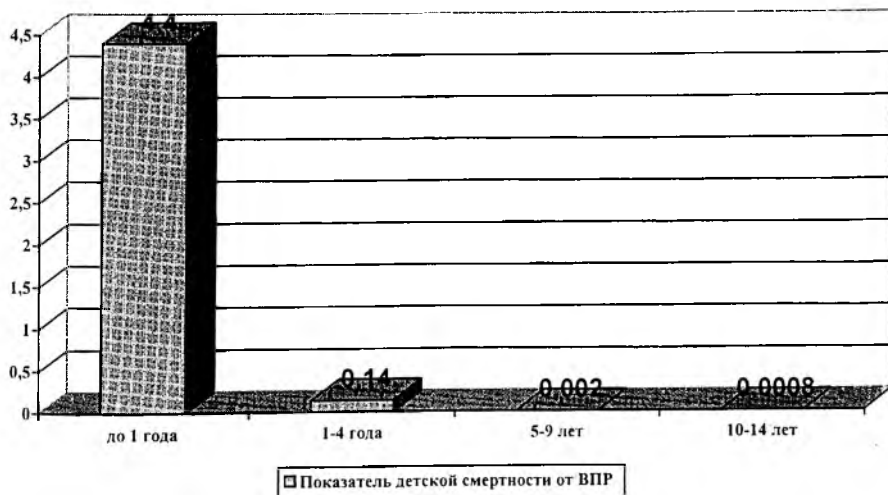
Изучение распространенности ВПР на территории Республики Татарстан, их роли в детской смертности и инвалидности позволило разработать комплекс мероприятий по профилактике этой патологии. Нами определены следующие основные направления: а) создание в республике службы пренатальной диагностики, включающей в себя двукратный УЗ-скрининг беременных; б) медико-генетическое консультирование; в) внедрение инвазивных методов пренатальной диагностики; г) патологоанатомическая верификация диагнозов элиминированных плодов, мертворожденных и умерших детей.

Для контроля за эффективностью мер, предпринимаемых для профилактики ВПР у новорожденных, в Республике Татарстан с 1996 г. ведется их текущий мониторинг. Его внедрение позволяет определить базовый уровень врожденной патологии и установить в последующем контроль за динамикой ее распространения.

Как приоритетную задачу в системе названных выше мероприятий мы определили создание службы пренатальной диагностики (см. схему).

Известно, что из всех методов дородовой диагностики состояния плода самым доступным является ультразвуковое исследование. Клиническая ценность УЗИ на аппарате с высокой разрешающей способностью очень высока и позволяет выявить различные виды ВПР плода. Для обеспечения эффективности пренатальной УЗ диагностики в Республике Татарстан внедрен единый протокол УЗ-обследования беременных во втором и третьем триместрах, утверждены единые сроки ультразвукового пренатального обследования (18—20 и 22—24 нед. беременности). Унификация УЗ исследования предпринята с целью выработки алгоритма действия у врачей УЗ диагностики при осмотре беременной, что обеспечит комплексность и полноту УЗ скрининга. Раннее выявление ВПР будет способствовать своевременной элиминации пораженного плода.

Для патологоанатомической верификации диагноза Министерством здравоохранения издан приказ об обязательном патологоанатомическом исследовании элиминированного плода вне зависимости от его массы тела и срока гестации.



Уровень детской смертности от ВПР по возрастным группам (1988—1997 гг.) в Республике Татарстан.

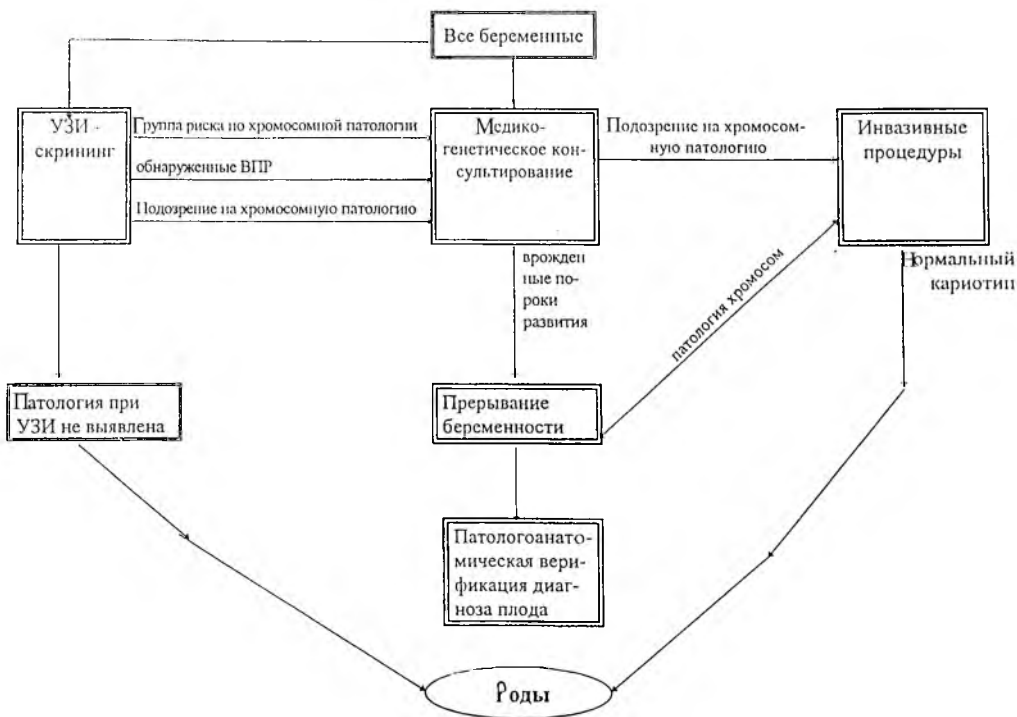


Схема взаимодействия медицинских учреждений по пренатальной диагностике врожденных пороков развития в Республике Татарстан

Внедрение в практику работы медико-генетической консультации инвазивных методов пренатальной диагностики позволило выявить и подтвердить 13 хромосомных аномалий у плода. По результатам УЗ-скрининга и медико-генетического консультирования в республике в 1997 г. было прервано 248 патологических беременностей по показаниям со стороны плода (в 1995 г. — всего 74). Указанные результаты свидетельствуют об эффективности разработанной и внедренной в Республике Татарстан системы профилактики плодово-младенческих потерь от ВПР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Никольская Л.А., Абросимова М.Ю. Фето-инфантильные потери. — Казань. 1997.
2. Бочков Н.П., Жученко Н.А. и др. // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. — 1996. — № 2. — С. 20—24.
3. Бочков Н.П., Лазюк Г.И. // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 5. — С. 11—13.

4. Дзикович И.Б., Шилко А.Н. и др. Научные и организационно-методические аспекты снижения младенческой смертности. — Сборник научных работ. — Минск, 1990.

5. Лапина А.С., Бухны Д.И., Кобринский Б.А. Материалы Всесоюзной научной конференции. — М., 1991.

Поступила 16.02.99.

PREVALENCE AND PREVENTION SYSTEM OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL DEFECTS IN TATARSTAN REPUBLIC

L.N. Shaikhutdinova

S u m m a r y

The prevalence of congenital developmental defects among children in Tatarstan Republic and its dynamics for the last five years are studied. Their role in mortinatalty structure, infant mortality is analyzed. The program of preventing congenital defects by creating the prenatal diagnosis service including the US screening of pregnant, medicogenetic consultation, invasive methods of prenatal diagnosis is suggested. The introduction of the current monitoring of congenital developmental defects is necessary to control the efficiency of the suggested prevention measures.

МЕСТО ПАЛЛИАТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО

Л.М. Миролюбов, Д.Ю. Петрушенко, А.А. Захаров, Ю.Б. Калиничева, Д.Р. Сабирова, Д.Н. Арзин, М.Г. Сингатуллин, Л.З. Бикташева, А.Ф. Хамидуллин

Детский медицинский центр (главврач — канд. мед. наук Е.В. Карпунин) МЗ РТ, кафедра детской хирургии (зав. — проф. М.Р. Рокицкий) Казанского государственного медицинского университета

Гемодинамические изменения при тетраде Фалло обусловлены препятствием к выбросу крови из правого желудочка в малый круг кровообращения и дефектом межжелудочковой перегородки. Величина сброса крови зависит, в первую очередь, от степени стеноза и сопротивления большого круга кровообращения. Диаметр дефекта играет второстепенную роль, так как он, как правило, равен диаметру устья аорты. У тяжелых больных сброс венозной крови через дефект в аорту может достигать 70—80%, что обуславливает развитие гипоксемии и гипоксии в целом.

Наиболее тяжелую форму болезнь принимает при развитии одышно-цианотических приступов. Еще в прошлом веке Variot предполагал, что приступ возникает вследствие временного закрытия путей оттока крови из правого желудочка при спазме мышц выходного отдела. И. Литман и Р. Фоно отмечали, что у больных во время приступа значительно снижается интенсивность систолического шума, а при рентгенографии органов грудной клетки резко ослабевает сосудистый рисунок легких [2].

25% детей с тетрадой Фалло умирают в течение первого года жизни, из них большинство — в первый месяц, 40% — к 3 годам, 70% — к 10, 98% — к 40 [2, 3]. На первом месяце жизни смерть обусловлена закрытием открытого артериального протока. Прогрессирование гипоксемии, цианоза, полицитемии с возрастом связано с увеличением степени стеноза выходного отдела правого желудочка и с развитием мелких тромбозов легочных артериол и артерий. Перечисленные выше факторы определяют показания к раннему выявлению и лечению больных с тетрадой Фалло. В передовых кардиохирургических клиниках мира рекомендуют оперировать детей с тетрадой Фалло на первом году жизни [1, 3].

С 1995 по 1998 г. в отделении кардиохирургии Детского медицинского центра были обследованы и прооперированы 42 ребенка с тетрадой Фалло. Возраст больных варьировал от 3 месяцев до 9 лет, причем детей до 3 лет было 32 (78% от общего числа).

У 2 больных была бледная форма тетрады Фалло. У 15 больных имели место одышно-цианотические приступы с частотой от одного раза в неделю до 2—3 раз в день. У 7 детей в возрасте до 6 месяцев была тяжелая форма тетрады Фалло с ранним (на первом месяце) появлением цианоза. У 16 детей наблюдалась типичная клиника тетрады Фалло.

Обследование детей включало ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ЭХО-КС. Зондирование полостей сердца и ангиокардиографию проводили первично для уточнения анатомии порока (сочетание с атрезией легочной артерии, клапанным стенозом легочной артерии, гипоплазией ствола и ветвей легочной артерии), а также повторно (после выполнения паллиативных операций) перед радикальной коррекцией тетрады Фалло для оценки подготовленности сердца и сосудов к операции и выбора тактики вмешательства [3].

На начальном этапе мы производили классический анастомоз между легочной артерией и подключичной артерией по Блелоку—Тауссигу и анастомоз по Ваттерстоуну—Кули—Эдвардсу, которые являются оптимальными вариантами подготовки сосудистого русла легочной артерии к радикальной коррекции [4, 5].

Показания к паллиативным операциям: гипоплазии ветвей легочной артерии (индекс Мак-Гунна меньше 1 — абсолютное показание к паллиативной операции), частые одышно-цианотические приступы, тяжелое исходное состояние с начинающейся гипоксической кахексией, развивающейся при длительной артериальной гипоксемии с насыщением крови кислородом менее 65—70%, выраженная полицитемия (эр. — $6,0 \cdot 10^{12}/л$, Нб — более 170 г/л), возраст больных до 6 месяцев, недостаточно развитый левый желудочек. В последнее время мы отдаем предпочтение модифицированной операции Блелока—Тауссига с использованием сосудистых протезов Gore-Tex, которые обеспечивают адекватный двусторонний легочной кровоток, минимально деформируют легочную артерию, более просты в техническом исполнении и при радикальной коррекции тетрады Фалло.

Паллиативные операции были выполнены 30 детям в возрасте от 3 месяцев до 9 лет, большинство из них (83,3%) были младше 3 лет. Наиболее тяжелым больным диагноз был поставлен по данным ЭХО-КС в первые 2 часа после поступления. 8 пациентов прооперировали по срочным показаниям тотчас после постановки диагноза в вечернее и ночное время. Анастомоз по Блелоку—Тауссигу производили в 13 случаях, анастомоз по Блелоку—Тауссигу модифицированный — в 14. У 2 больных был выполнен анастомоз между восходящей аортой и правой легочной артерией по Ваттерстоуну—Кули—Эдвардсу. Одному ребенку из-за технических сложностей анастомоз был осуществлен между нисходящей аортой и левой легочной артерией по Потсу с применением сосудистого протеза Gore-Tex. Летальность после паллиативных операций составила 10% (3 больных). Причинами смерти явились гипоксический отек мозга (у 1), двусторонняя бактериальная пневмония с переходом в грибковую (у 1), тромбоз шунта (у 1). У 2 детей произошел тромбоз анастомозов по Блелоку—Тауссигу на отдаленных сроках, что потребовало повторных операций по Ваттерстоуну—Кули. Результаты оказались положительными.

Все больные после паллиативных операций находились на диспансерном наблюдении с осмотром через один, 3, 6 месяцев, один год и далее каждые 6 месяцев с контролем ЭХО-КС картины. Клинически у всех больных значительно уменьшился или исчез полностью цианоз кожных покровов и слизистых, а также прекратились одышечно-цианотические приступы. Повысилась толерантность к физической нагрузке и темп физического и психического развития. У 2 больных через 6—8 месяцев после операции был снят диагноз “олигофрения”. Насыщение крови кислородом до операции в среднем составляло 40—70%, а после операции — 75—96%. По данным ЭХО-КС, уменьшился градиент давления между правым желудочком и легочной артерией, а также увеличился диаметр ствола легочной артерии и ее ветвей. Через 12—18 месяцев возрос объем левого желудочка до 80—100% от физиологической нормы. В крови снизилось число эритроцитов и гемоглобина. В дальнейшем этим детям была выполнена радикальная коррекция тетрады Фалло.

Радикальную коррекцию тетрады Фалло произвели 17 больным: 12 — первичную радикальную коррекцию (2 из них страдали бледной формой тетрады Фалло) и 5 — вторичную радикальную коррекцию на сроках от одного до 3 лет после ранее

выполненных паллиативных анастомозов. Показания к радикальной коррекции тетрады Фалло: достаточное развитие системы легочных артерий (индекс Мак-Гунна — более 1,5), отсутствие одышечно-цианотических приступов, насыщение крови кислородом более 70%, отсутствие полицитемии, возраст больных более 6 месяцев, объем левого желудочка — 70% от нормы и более.

Послеоперационная летальность составила 17,6 (3 больных), причем у одного ребенка в возрасте до одного года, у 2 — от одного года до 3 лет. Смерть наступила в раннем послеоперационном периоде от сердечно-сосудистой недостаточности (у 2) и в позднем послеоперационном периоде от двусторонней пневмонии (у одного).

Таким образом, наш опыт показывает, что в различных возрастных группах дифференцированный подход с учетом исходной тяжести состояния позволяет добиться хороших результатов в лечении одного из самых тяжелых врожденных пороков сердца. Выполнение экстренных паллиативных вмешательств позволяет сохранить жизнь больным раннего возраста и подготовить их к радикальному вмешательству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алякин Б.Г., Подзолков В.П., Кузнецова И.Н., Двиняникова Н.Б. // Груд. и сердечно-сосуд. хир. — 1993. — № 3. — С. 14—18.
2. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Руководство по сердечно-сосудистой хирургии. — М., 1989.
3. Константинов Б.А., Черепенин Л.П., Иванов А.С. Хирургия тетрады Фалло. — М., 1995.
4. Королев Б.А., Охотин И.К. и др. // Хирургия. — Н. Новгород, 1999.
5. Королев А.Б., Сумин С.В., Кондратов П.Н. // Хирургия. — Н. Новгород, 1999.

Поступила 02.11.99.

A PLACE OF PALLIATIVE OPERATIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH THE FALLOT'S TETRAD

L.M. Mirolyubov, D.Yu. Petrushenko,
A.A. Zakharov, Yu.B. Kalinicheva, D.R. Sabirova,
D.N. Arzin, M.G. Singatullin, L.Z. Biktasheva,
A.F. Khamidullin

Summary

As many as 42 children with the Fallot's tetrad aged 3 months to 9 years, 32 (78%) children up to 3 years were examined and operated in the cardiac surgery department of the Children Medical Center of Kazan from 1995 to 1998. The palliative operations were performed in 30 patients. The radical correction of the Fallot's tetrad was performed in 17 patients, it was repeated in 5 children in terms from 1 to 3 years after the previously performed palliative operations. Mortality was not high. In various age groups the differentiated approach taking into account the initial state gravity makes it possible to obtain good results in the treatment of one of the most dangerous congenital heart diseases. Urgent palliative operations make it possible to save life of patients of early age and to prepare them for radical operations.

О ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ

В.Ю. Альбицкий, В.Д. Менделевич, С.Х. Галиева

Курс истории медицины и медицинской биоэтики (зав. — проф. В.Ю. Альбицкий), кафедра медицинской психологии с курсом педагогики (зав. — проф. В.Д. Менделевич) Казанского государственного медицинского университета, Республиканский центр охраны семьи, материнства и детства (директор — чл.-корр. АНТ, проф. С.В. Мальцев) МЗ РТ

Преждевременные роды остаются одной из важных проблем охраны материнства и детства. Частота рождения детей раньше срока не имеет тенденции к снижению и составляет от 5 до 10% [1, 4]. Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8—13 раз чаще, чем при своевременных родах; перинатальная смертность — соответственно выше в 30 и более раз; на долю недоношенных детей приходится 60—70% ранней неонатальной и 60—70% младенческой смертности [5, 9].

У недоношенных детей регистрируется высокая заболеваемость. Во время пребывания в акушерском стационаре у каждого ребенка возникает в среднем 3-4 заболевания. Заболеваемость остается высокой на протяжении первого года жизни. У каждого третьего ребенка сохраняется неврологическая патология; у 80% детей регистрируются частые острые респираторные заболевания [7].

Среди выживших детей контингента преждевременно родившихся чаще отмечается инвалидность по ряду состояний, включая задержку физического и нервно-психического развития, врожденные пороки, а также многие осложнения, требующие интенсивной терапии как в раннем, так и в позднем неонатальном периодах [6].

Цель настоящего исследования — изучение особенностей состояния здоровья детей дошкольного возраста, родившихся недоношенными I—II степени.

Проведено комплексное клинико-социальное, включая лабораторно-инструментальное, обследование 118 детей дошкольного возраста, родившихся недоношенными. Для сравнения были обследованы 118 детей, доношенных при рождении, подобранных по принципу случай-контроль (по полу, возрасту).

Заболеваемость изучали по материалам трехлетней обращаемости в лечебно-профилактические учреждения и данным углубленного медицинского осмотра. Физическое развитие детей оценивали по центильным таблицам [8] с учетом биологического возраста. Психическое здоровье исследовали клинически согласно Международной классификации психических и поведенческих расстройств [3].

Для изучения структуры отклонений в психическом состоянии детей применяли предложенную В.Д. Менделевичем и С.Я. Волгиной классификацию, согласно которой весь обследованный контингент был разделен на 3 группы психического здоровья. К 1-й группе были отнесены дети, у которых на момент обследования не было обнаружено никаких отклонений от нормы в психическом здоровье. Они были хорошо адаптированы к социальной среде. Во 2-ю группу вошли дети, у которых отмечались психические расстройства донозологического уровня, симптомы и синдромы длительностью не более 6 месяцев. Выявленные у них отклонения не вызывали изменений в социальном статусе, поведении, но требовали мобилизации и напряжения адаптационных механизмов. 3-ю группу составили дети с психическими расстройствами нозологического уровня, симптомами и синдромами, которые продолжались более 6 месяцев, при сочетании которых проводилось группирование с учетом их большей значимости (тяжести). Изучение факторов, формирующих отклонения в состоянии здоровья преждевременно родившихся детей, и определение их информативной ценности проводили по методу Пирсона с последующим ранжированием коэффициентов [2].

По данным обращаемости, показатель заболеваемости на 100 детей, родившихся недоношенными, составил 433,0 против 276,3 у детей того же возраста, родившихся доношенными. В структуре заболеваемости по обращаемости как у тех, так и у других преобладали патология органов дыхания и пищеварения, болезни системы кровообращения и мочеполовой системы. К числу часто болеющих детей отнесены 39% дошкольников основной группы против 13,5% в контрольной, что свидетельствует о более низкой резистентности организма детей, родившихся недоношенными.

По данным углубленного осмотра, показатель заболеваемости на 100 осмотренных у преждевременно родившихся детей дошкольного возраста оказался в 2 раза выше, чем у детей контрольной группы (табл. 1). Эта закономерность присуща всем классам болезней. При этом обращают на

Частота случаев перфораций матки при искусственном аборте за 1990—1999 гг.

Классы болезней	Число заболеваний на 100 осмотренных	Структура заболеваемости в % к итогу
I. Инфекционные и паразитарные болезни	<u>25,4</u> 6,8	<u>3,1</u> 1,6
IV. Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (без расстройств питания)	<u>55,1</u> 34,7	<u>6,7</u> 8,3
VI. Болезни нервной системы	<u>87,3</u> 28,8	<u>10,6</u> 6,9
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	<u>34,7</u> 6,8	<u>4,2</u> 1,6
IX. Болезни системы кровообращения	<u>99,2</u> 49,2	<u>12,1</u> 11,7
X. Болезни органов дыхания	<u>101,7</u> 50,0	<u>12,4</u> 11,9
XI. Болезни органов пищеварения, в том числе зубочелюстной системы, желудочно-кишечного тракта	<u>178,8</u> 122,9 89,0 74,6 89,8 48,3	<u>21,8</u> 29,2
XIII. Болезни костно-мышечной системы	<u>88,1</u> 52,5	<u>10,8</u> 12,5
XIV. Болезни мочеполовой системы	<u>56,8</u> 29,7	<u>7,0</u> 7,1
XVII. Врожденные аномалии (пороки развития, микроаномалии)	<u>73,7</u> 32,2	<u>9,0</u> 7,6
	<u>19,5</u> 6,7	<u>2,3</u> 1,6
Прочие	<u>820,3</u>	<u>100,0</u>
Всего	<u>420,3</u>	<u>100,0</u>

Примечание. В числителе — показатели недоношенных детей, в знаменателе — доношенных.

(36,4% против 8,5% в контроле; $P < 0,001$) за счет замедления роста, диспропорции окружности головы и длины тела. Следует обратить особое внимание на тот факт, что лишь 28,8% недоношенных детей (в контроле — 71,2%; $P < 0,001$) имели соответствующие паспортному биологический возраст и гармоничное морфофункциональное состояние.

Среди факторов, формирующих отклонения в физическом развитии преждевременно родившихся детей, следует отметить отягощенный акушерский анамнез, курение матери до и во время беременности, конфликтный психологический

себя внимание следующие моменты. Болезни нервной системы у детей основной группы выявлялись в 3 раза чаще, причем у детей, родившихся доношенными — только миотонический синдром, а у преждевременно родившихся, кроме того, — эпилепсия, геми-, парпарезы, гидроцефалия. В 2,3 раза выше у недоношенных детей был уровень врожденных аномалий и пороков развития. В представленный класс заболеваний не вошли нарушения, выявленные у детей в раннем возрасте и скорректированные путем лечения, в том числе и оперативного вмешательства. У досрочно родившихся детей в 5 раз чаще была диагностирована офтальмологическая патология, главным образом косоглазие.

Прослеживается, как видим, негативная закономерность в состоянии здоровья детей: 46,6% родившихся преждевременно отнесены к III—IV группам здоровья, тогда как среди доношенных величина этого показателя составляла лишь 9,3%.

Соматическое здоровье недоношенных детей обусловлено влиянием факторов, характеризующих преимущественно условия и образ жизни ребенка: низкой физической активностью, нерациональным питанием, несоблюдением ежедневных гигиенических требований.

Дисгармоничное и резко дисгармоничное физическое развитие чаще регистрировалось у детей, родившихся раньше срока (табл. 2). Отклонения наблюдались по следующим параметрам: дефицит массы тела (58,5% против 10,1% в контроле; $P < 0,001$), низкий рост (17,8% против 4,6%; $P < 0,001$). Дисгармоничное физическое развитие в основной группе по сравнению с контрольной чаще отмечалось среди мальчиков, а резко дисгармоничное — среди девочек. Выявлена и такая закономерность: микросоматический соматотип (уровень физического развития ниже среднего) почти в 3 раза чаще отмечался у дошкольников, родившихся преждевременно (58,5% против 21,2% в контроле; $P < 0,001$), тогда как средний уровень физического развития (мезосоматический соматотип) достоверно чаще регистрировался у детей, родившихся доношенными (74,6% и 34,7%). Оценка биологического возраста свидетельствует, что у преждевременно родившихся детей в 4 раза чаще отставал от паспортного биологический возраст

Таблица 2

Морфофункциональное состояние детей, родившихся недоношенными (в %)

Морфофункциональное состояние	Родившиеся недоношенными			Родившиеся доношенными		
	мальчики	девочки	всего	мальчики	девочки	всего
Гармоничное	46,8	50,7	49,2	85,1	74,6	78,8
Дисгармоничное	40,4	23,9	30,5	10,6	16,9	14,4
Резко дисгармоничное	12,8	25,4	20,3	4,3	8,5	6,8
Итого:	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 3

Распространенность и структура психических и поведенческих расстройств (на 100 осмотренных)

Категории психических и поведенческих расстройств	Родившиеся недоношенными		Родившиеся доношенными	
	частота психических расстройств	структура расстройств в % к итогу	частота психических расстройств	структура расстройств в % к итогу
Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами	4,2	3,3	0	0
Умственная отсталость	2,5	2,0	0	0
Нарушения психологического развития	21,2	16,3	14,4	30,4
Поведенческие и эмоциональные расстройства, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте	101,7	78,4	33,1	69,6
Всего	129,6	100,0	47,5	100,0

климат в семье, отсутствие естественного вскармливания.

Психические и поведенческие расстройства значительно чаще регистрировались у преждевременно родившихся детей. В структуре выявленных отклонений первое место принадлежало поведенческим и эмоциональным расстройствам (101,7% против 33,1%). У недоношенных детей достоверно чаще отмечались специфические поведенческие и эмоциональные нарушения, расстройства поведения, неорганический энурез, девиантные формы поведения (табл. 3). Второе место в структуре отклонений в психическом здоровье у детей обеих групп принадлежало нарушениям психологического развития, которые проявлялись специфическими расстройствами артикуляции речи. Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями, были представлены диссомнией (нарушение количества, качества или времени сна) и/или парасомнией (снохождение, страхи, кошмары). Умственная отсталость легкой степени регистрировалась лишь у детей основной группы с частотой 2,5 на 100 обследованных. Третью группу психического здоровья составили 38,1% преждевременно родившихся детей против 11,8% в контроле ($P < 0,001$).

Распределение детей по группам здоровья с учетом психического статуса свидетельствует о том, что 68,6% недоношенных детей относятся к III—IV группам (в контроле — 17,8%).

Комплексная оценка факторов, оказывающих влияние на здоровье (с учетом всех трех составляющих: соматического, психического здоровья, физического развития), показала, что состояние здоровья преждевременно родившихся детей зависит в первую очередь от факторов перинатального периода (обострение хронических заболеваний матери, анемия, стресс во время беременности, осложнения в родах), которые составили, по нашим данным, 46,2% в структуре всех факторов риска.

Итак, резюмируя изложенный выше материал, подчеркнем: у детей в возрасте 5—6 лет с недоношенностью I—II степени при рождении отмечаются худшие, чем у их доношенных сверстников, показатели соматического, физического и психического здоровья. Преждевременно родившиеся дети относятся к группе высокого риска не только в раннем, но и в дошкольном возрасте, нуждаются в диспансерном наблюдении специалистов (педиатров, психиатров, психологов) и реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Никольская Л.А., Абросимова М.Ю. Фетоинфантильные потери (Причины и пути снижения). — Казань, 1997.
2. Игнатъева Р.К., Бураковский Г.Г. и др. Многомерный статистический анализ в социально-гигиенических исследованиях здоровья населения. Научный обзор. — М., 1981.
3. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. — ВОЗ, СПб, 1994.
4. Недоношенность: пер. с англ./Под ред. В.Х.Ю. Виктор, Э.К. Вудаю — М., 1991.
5. Сидельникова В.М.// Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1995. — № 4. — С. 10—12.
6. Таболин В.А., Володин Н.Н.// Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 8. — С. 8—14.
7. Фролова О.Г., Токова З.З., Волгина В.Ф. и др.// Акуш. и гин. — 1996. — № 4. — С. 7—11.
8. Яруллин А.Х., Бардина Г.А. и др. Оценка состояния здоровья и физического развития детей г. Казани по центильному методу. — Казань, 1993.
9. McCormick M.C.// New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 82—90.

Поступила 23.06.98.

HEALTH OF PRESCHOOL AGED PREMATURELY BORN CHILDREN

V.Yu. Albitsky, V.D. Mendelevich, S.Kh. Galieva

S u m m a r y

The combined clinical social examination of 118 children prematurely born of the I—II degree is carried out. As many as 118 children born at full terms, selected as case-control (by sex, age) are examined for comparison. The preschool aged children prematurely born children had higher morbidity level according to taking medical advice, examination data including psychic behaviour disorders and insufficient physical development. The obtained results should be taken into account in clinical examination of such children.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ ДИМЕФОСФОНА И КСИМЕДОНА НА СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА

В.В. Гилязева

*Кафедра терапевтической стоматологии (зав. — проф. И.И. Гиниятуллин)
Казанского государственного медицинского университета*

Низкий уровень иммунобиологического состояния организма оказывает влияние на развитие и течение кариеса зубов через факторы слюны, поэтому следует ожидать, что усугубление признаков иммунологической недостаточности при кариесе зубов отразится на показателях местного иммунитета полости рта, а именно снизит уровень SIgA и лизоцима слюны [1, 2, 4, 5, 6, 8]. Наличие в слюне SIgA дает возможность оценить состояние местного иммунитета полости рта и, следовательно, общую резистентность организма [8, 9].

Не умаляя значения и обоснованности традиционных средств и методов профилактики кариеса зубов, следует отметить, что достаточную значимость приобретают профилактические меры, направленные на повышение иммунобиологической резистентности организма. Включение в комплексную программу профилактики кариеса зубов иммуномодулирующих препаратов обосновано их возможным стимулирующим влиянием на факторы местного иммунитета полости рта.

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния сочетания ультрафонофореза 15% водного раствора димефосфона и приема внутрь ксимедона на состояние местного иммунитета полости рта в комплексной профилактике кариеса зубов.

Проведено наблюдение за 160 детьми в возрасте 7—10 лет, у которых был диагностирован кариес зубов различной интенсивности. Для сравнительного изучения влияния профилактических мероприятий на состояние местного иммунитета полости рта были выделены 2 группы. В каждой из них было по 80 детей, проживающих и обучающихся в одном районе.

Всем детям проводили общепринятые в г. Казани меры профилактики кариеса зубов. Дети 1-й контрольной группы получали ультрафонофорез (УФФ) дистиллированной воды при выключенном аппарате и прием внутрь плацебо, во 2-й — сочетанное воздействие УФФ 15% водного раствора димефосфона и прием внутрь ксимедона. Ксимедон назначали однократно в день в дозе 3 мг/кг в течение 10 дней с учетом противопоказаний после консультации с врачом-педиатром.

Ультрафонофоретическое воздействие на твердые ткани зубов проводили при мощности ультразвука, равной 0,4 Вт/см². Использовали лабильную методику, непрерывный режим, экспозицию в 10 минут (курс — 3 процедуры через день).

Материалом лабораторных исследований служила смешанная слюна, которую брали в одно и то же время натощак. Для изучения местного иммунитета полости рта определяли уровень секреторного иммуноглобулина А (по Манчини, 1965) и активность лизоцима (по В.Г. Дорофейчук, 1960). Исследование состояния местного иммунитета осуществляли до начала проведения профилактических мер, через 7 дней, а также через 6, 12 и 18 месяцев после начала наблюдений.

Статистическую обработку результатов исследований производили по методу Р.Б. Стрелкова (1980).

Исходное состояние местного иммунитета полости рта у детей обеих групп характеризовалось величинами, достоверно не отличающимися друг от друга. Так, уровень SIgA в слюне детей 1 и 2-й групп был равен соответственно $0,21 \pm 0,06$ и $0,20 \pm 0,03$, активность лизоцима слюны — $15,6 \pm 1,4$ и $15,7 \pm 1,3$.

Динамика показателей местного иммунитета полости рта

Группы детей	Через 7 дней	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 18 месяцев
1-я	$0,19 \pm 0,6$ $15,83 \pm 1,6$	$0,22 \pm 0,06$ $15,6 \pm 1,3$	$0,22 \pm 0,06$ $15,61 \pm 1,2$	$0,22 \pm 0,6$ $15,53 \pm 1,3$
2-я	$0,42 \pm 0,04$ $31,4 \pm 1,3$	$0,54 \pm 0,05$ $36,39 \pm 1,5$	$0,61 \pm 0,04$ $38,09 \pm 1,5$	$0,67 \pm 0,05$ $39,10 \pm 1,2$

Примечание. В числителе — показатели SIgA, в знаменателе — активности лизоцима.

Результаты обследования детей через 7 дней, а также 6, 12 и 18 месяцев после проведения комплекса профилактических мероприятий представлены в таблице.

Данные таблицы позволяют заключить, что показатели состояния местного иммунитета у детей 1-й (контрольной) группы, получавших традиционные меры профилактики кариеса зубов, на разных сроках исследования достоверно не различаются.

Состояние местного иммунитета полости рта детей 2-й группы, получавших сочетание УФФ 15% раствора димефосфона и приема внутрь ксимедона, характеризовалось повышением уровня SIgA и лизоцимной активности слюны на всех сроках исследования, особенно значительным через 18 месяцев от начала наблюдения.

Таким образом, комплекс профилактических мер, включающих дополнительно сочетанное воздействие УФФ 15% раствора димефосфона и приема внутрь ксимедона, способствует улучшению показателей местного иммунитета полости рта с увеличением уровня SIgA и активности лизоцима ($P < 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиниятуллин И.И. Кариес зубов при различной чувствительности организма к стрепто-

кокку: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1981.

2. Ковязина С.Б. Динамика показателей реактивности организма при кариесе и его осложнения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1981.

3. Горячев Н.А. Тезисы конференции врачей-стоматологов Татарской АССР. — Казань, 1990.

4. Гажва С.И. Противокариозная эффективность фтора при различном исходном состоянии местного иммунитета полости рта: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1990.

5. Казарина Л.Н. Тезисы конференции врачей-стоматологов Татарской АССР. — Казань, 1990.

6. Овруцкий Г.Д. и др. Иммунология кариеса зубов. — Киев, 1991.

Поступила 26.11.99.

EFFECT OF THE COMBINATION OF DIMEPHOSPHONE AND XIMEDONE ON THE LOCAL IMMUNITY STATE OF ORAL CAVITY

V.V. Gilyazeva

S u m m a r y

The effect of the combination of ultraphoresis of 15% dimephosphone aqueous solution and administration of xymedone on the local immunity state of oral cavity in combined prevention of dental caries is estimated. The used treatment promotes reliable improvement of the local immunity indicators of oral cavity.

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В КРОВИ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Э.Г. Хамитова, Р.Ф. Хамитов, А.К. Закирова

*18-я клиническая больница (главрач — Р.С. Бакиров) г. Казани,
кафедра внутренних болезней № 3 (зав. — доц. З.Ш. Хасанов)
Казанского государственного медицинского университета*

В клинической практике наиболее распространенными необструктивными воспалительными заболеваниями легких являются пневмония (П) и хронический необструктивный бронхит (ХНБ). В настоящее время в 25% случаев П остается нераспознанной. Трудности ее диагностики обусловлены увеличением числа больных со стертой клиникой, рентгенонегативных пневмоний (примерно в 20% случаев) и их маскированием хроническими заболеваниями легких [6]. Необходимы новые диагностические критерии, так как клиническая картина заболевания является в той или иной степени проявлением биохимических изменений. По современным представлениям, в результате любого воспалительного процесса происходит повышение проницаемости клеточных мембран, что является одной из причин появления внутриклеточных энзимов в крови. Можно предположить, что по совокупности изменений ферментного статуса возможны прогнозирование характера и интенсивности бронхолегочного воспаления, дифференциальная диагностика и оптимизация лечения.

К хроническим обструктивным болезням легких относят хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и бронхиальную астму (БА). Установлено, что при БА, как правило, в сыворотке крови происходит повышение активности креатинкиназы (КК), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) [1, 2, 4, 5]. Обострение ХОБ сопровождается повышением активности аминотрансфераз, ГГТ без изменения активности КК, ЛДГ [2, 10, 11]. В острой фазе пневмонии наблюдается повышение в крови активности ЩФ, АСТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), ГГТ. Сведения об активности ЛДГ при данной нозологии являются противоречивыми: одни исследователи указывают на ее снижение в крови, другие — на повышение [3, 7]. Вместе с тем информативная значимость комплекса ферментных сдвигов при рассматриваемых заболеваниях бронхолегочной системы в доступной литературе не оценивалась.

Цель данной работы — сравнительный анализ и изучение динамики изменений активности комплекса ферментов сыворотки крови при БА, ХОБ, ХНБ и П.

Активность ЩФ, АЛТ, АСТ, КК, ЛДГ, ЛДГ₁, ГГТ в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе "Express-550" фирмы Saigo Diagnosticus (США). Были обследованы 55 пациентов БА (44% мужчин и 56% женщин), 74 — ХОБ (58% мужчин и 42% женщин), 39 — ХНБ, 86 — П (с равным распределением больных по полу). Возраст обследованных колебался от 18 до 65 лет. Контрольную группу составили 22 практически здоровых человека.

Обследованным больным диагноз ставился с учетом индивидуальной характеристики и клинико-патогенетических вариантов заболевания, БА определяли в соответствии с Международным консенсусом 1992 г. GINA, ХОБ — по рекомендациям Европейского респираторного общества 1995 г.

КК — фермент, наиболее распространенный в скелетной мускулатуре и миокарде, участвует в обеспечении энергией мышечного сокращения. Повышение его активности в крови расценивается как результат повреждения мембран миоцитов, снижения скорости инаktivации и удаления фермента из кровотока [3]. В наших исследованиях при обострении БА активность КК оставалась в пределах контрольных величин (табл. 1). Наблюдавшаяся тенденция к гипокреатинкиназемии при БА 2 ст.т. согласуется с данными В.Т. Волкова и А.К. Стрелис [23]. Незначительная гиперкреатинкиназемия при 3 ст.т., вероятно, связана со стероидиндуцированной миопатией, возникающей в процессе лечения больных тяжелой астмой, в большинстве случаев являющихся гормонозависимыми [8].

В фазе обострения ХОБ при всех степенях тяжести наблюдалось достоверное повышение активности КК (табл. 1). В основу классификации БА и ХОБ положена степень нарушения бронхиальной проходимости, определяющая тяжесть клинической картины. С возрастанием тяжести заболевания резко увеличивается объем мышечной работы, направленной

Ферментативная активность сыворотки крови больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой различной степени тяжести, Ед/л ($M \pm m$)

Ферменты	Контроль	1 ст. т.		2 ст. т.		3 ст. т.	
		БА	ХОБ	БА	ХОБ	БА	ХОБ
КК	71,9 \pm 4,7	68,5 \pm 17,1	121,8 \pm 19,9*	58,7 \pm 6,4	134,0 \pm 20,7*	96,8 \pm 14,9	159,9 \pm 26,7**
ЩФ	56,9 \pm 2,8	80,8 \pm 17,7	89,2 \pm 6,4***	66,8 \pm 12,7	92,8 \pm 6,6***	119,7 \pm 35,0	99,0 \pm 5,5***
ЛДГ	381,2 \pm 11,5	305,0 \pm 55,5	368,8 \pm 33,8	389,0 \pm 54,1	414,0 \pm 34,9	350,7 \pm 30,9	421,3 \pm 38,2
ЛДГ ₁	213,5 \pm 14,6	179,4 \pm 7,5	215,8 \pm 19,7	221,3 \pm 47,5	237,9 \pm 16,0	235,7 \pm 10,8	221,5 \pm 15,7
АЛТ	35,3 \pm 3,5	47,2 \pm 24,0	51,6 \pm 9,4	33,2 \pm 4,9	43,7 \pm 4,8	43,0 \pm 8,3	39,4 \pm 5,8
АСТ	40,0 \pm 2,5	33,2 \pm 4,3	46,0 \pm 3,3	38,2 \pm 3,7	43,4 \pm 3,2	42,7 \pm 5,5	38,9 \pm 2,1
ГГТ	21,7 \pm 2,1	18,5 \pm 10,6	37,7 \pm 4,4**	29,8 \pm 6,2	57,4 \pm 16,9*	56,4 \pm 19,6	42,4 \pm 9,5*
Общий белок	7,7 \pm 0,1	7,5 \pm 0,2	7,4 \pm 0,1*	7,2 \pm 0,2*	7,1 \pm 0,1**	7,0 \pm 0,2**	6,9 \pm 0,2***
Альбумин	4,6 \pm 0,1	4,2 \pm 0,1**	4,3 \pm 0,1*	4,5 \pm 0,2*	4,1 \pm 0,1***	3,4 \pm 0,4	3,9 \pm 0,1***

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ — по сравнению с контролем.

на преодоление дыхательной недостаточности, что сопровождается повреждением миоцитов. Затруднения вентиляционной работы дыхательного аппарата при бронхиальной обструкции приводят к повышению потребности в энергетических субстратах, относительная недостаточность которых побуждает к частичному использованию в качестве энергетического источника собственных белков организма (главным образом мышечных) [8]. Косвенным подтверждением этого служат усугубление гипоальбуминемии и гипопротеинемии при обострении и более тяжелом течении ХОБ и БА (табл. 1).

Значения КК были достоверно выше в стадии обострения ХОБ, чем БА, в 1,7—2,3 раза ($P < 0,05$). Можно предположить, что либо при БА миоциты повреждаются в меньшей степени, либо рост активности при прогрессировании дыхательной недостаточности у больных БА сдерживается какими-то другими факторами. Высказано предположение, что активность КК может снижаться пуринами [2]. Для проверки данной гипотезы мы проанализировали содержание мочевой кислоты, являющейся конечным продуктом пуринового обмена, в сыворотке крови больных БА и ХОБ. В литературе гиперурикемия рассматривается как фактор риска развития бронхоспастического процесса [2]. При более тяжелом течении БА в наших исследованиях отмечалось достоверное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ($P < 0,05$), тогда как с прогрессированием ХОБ наблюдалась лишь тенденция к гиперурикемии. Вместе с тем сравнение активности КК в сыворотке крови у больных БА с клиническими признаками нарушенного пуринового обмена (мочекаменная болезнь, желчно-каменная болезнь, уратурия, повышение мочевины или креатинина в крови) и без

таковых не выявило статистически достоверных различий.

При ХОБ происходит двукратное увеличение абсолютной площади мышц в долевых и сегментарных бронхах за счет гипертрофии и гиперплазии миоцитов [8]. Таким образом, в воспалительный процесс вовлекается больший объем мышечной ткани, чем при БА, что приводит к высвобождению более значительного количества КК в кровь. Следовательно, активность КК может служить одним из дифференциально-диагностических признаков при хронических обструктивных болезнях легких.

При изученных необструктивных заболеваниях легких среднеарифметические значения КК статистически достоверно не отличались от контрольных величин. Однако известно, что при анализе необходимо учитывать не только среднеарифметические величины, но и разброс абсолютных значений изучаемых показателей. По нашим данным, с усилением активности бронхолегочного воспаления частота “выскакивающих” за пределы контроля величин как у больных П, так и ХНБ существенно повышалась: при П 1 ст. т. — у 36,4%, при 2 ст. т. — у 52,6%, при 3 ст. т. — у 71,4%; при ХНБ 1 ст. т. — у 70%, 2 ст. т. — у 28,6%.

ЩФ в высоких концентрациях локализуется в микросомах клеток поверхностного эпителия, в том числе в апикальных ворсинках мерцательного эпителия респираторного тракта. Ее активность в сыворотке крови увеличивается при костных заболеваниях, при болезнях печени и желчных протоков, особенно сопровождающихся холестаазом [3].

При ХОБ независимо от тяжести заболевания активность ЩФ достоверно повышалась по сравнению с контролем ($P < 0,001$), тогда как при БА имела лишь тенденция к повышению активности ЩФ

Динамика ферментативной активности сыворотки крови больных пневмонией и хроническим необструктивным бронхитом, Ед/л (M±m)

Энзим	Контроль	Пневмония			Хронический необструктивный бронхит	
		1 ст.т.	2 ст.т.	3 ст.т.	1 ст.т.	2 ст.т.
КК	71,9±4,7	<u>121,1±28,2</u>	<u>175,1±63,6</u>	<u>264,5±110,0</u>	<u>170,7±43,8</u>	<u>141,3±61,3</u>
		97,2±29,2	86,8±20,4	242,2±120,0	162,0±38,2*	—
ЩФ	56,9±2,8	<u>75,5±6,4**</u>	<u>100,9±12,6**</u>	<u>86,1±12,8*</u>	<u>74,8±9,0</u>	<u>89,6±6,9***</u>
		61,0±14,1	98,3±16,8	75,5±19,1	97,0±18,4*	114,3±38,0
ЛДГ	381,2±11,5	<u>389,7±36,7</u>	<u>384,2±31,5</u>	<u>533,3±56,9*</u>	<u>350,6±49,3</u>	<u>402,3±31,8</u>
		343,0±64,6	344,0±45,7	449,5±31,4*	298,0±106,8	457,5±48,0
ЛДГ ₁	213,5±14,6	<u>224,2±26,6</u>	<u>240,8±18,8</u>	<u>291,8±73,7</u>	<u>234,4±33,4</u>	<u>256,2±31,4</u>
		156,0±43,6	251,0±24,5	255,5±44,1	218,5±53,0	—
АЛТ	35,3±3,5	<u>34,7±3,3</u>	<u>50,4±5,0*</u>	<u>79,4±12,7**</u>	<u>48,5±7,4</u>	<u>42,4±5,5</u>
		49,2±8,3	68,9±19,3	82,8±6,3***	40,2±3,4	54,8±9,9
АСТ	40,0±2,5	<u>38,0±3,5</u>	<u>48,9±2,6*</u>	<u>74,7±8,2**</u>	<u>45,9±8,8</u>	<u>39,5±2,4</u>
		50,5±10,6	48,6±5,6	54,3±6,4*	39,2±1,5	44,8±5,7
ГГТ	21,7±2,1	<u>50,5±10,9*</u>	<u>50,4±8,9**</u>	<u>62,7±19,5*</u>	<u>47,4±12,4*</u>	<u>68,5±21,7*</u>
		47,0±11,4	76,3±21,6	54,5±12,7	30,5±10,1	77,5±46,0
Общий белок	7,7±0,1	<u>7,2±0,2**</u>	<u>7,1±0,1***</u>	<u>6,9±0,3**</u>	<u>7,5±0,1</u>	<u>7,0±0,1***</u>
		7,3±0,6	7,6±0,4	7,3±0,3	7,5±0,4	—
Альбумин	4,6±0,1	<u>4,3±0,2</u>	<u>4,1±0,1***</u>	<u>3,3±0,1***</u>	<u>4,1±0,1***</u>	<u>4,0±0,1***</u>
		3,8±0,3*	4,1±0,3	4,1±0,1**	4,1±0,1***	4,3±0,4

Примечание: * P < 0,05, ** P < 0,01, *** P < 0,001 — по сравнению с контролем. В числителе — показатели при поступлении, в знаменателе — перед выпиской.

(табл. 1). Можно предположить, что большее повышение уровня ЩФ при ХОБ в сравнении с БА связано с более частым сопутствующим холестазом у пациентов ХОБ. Однако в наших наблюдениях у лиц с сопутствующей желудочно-кишечной патологией достоверного повышения ЩФ в сыворотке крови не было обнаружено.

У больных ХНБ с повышением степени интоксикации по сравнению с контролем повышалась активность ЩФ в сыворотке крови (P < 0,001). При П 1 ст.ст. она возрастала в 1,3 раза (P < 0,05), превышая при 2—3 ст.т. контроль в 1,8 раза (табл. 2).

АСТ, АЛТ, ЛДГ относятся к универсально распространенным ферментам. Повышение их активности в сыворотке крови отмечено при поражениях органов и тканей, богатых этими ферментами [3]. В фазе обострения ХОБ и БА значения АЛТ, АСТ, общей ЛДГ и ЛДГ₁ в сыворотке крови оставались в пределах контрольных величин. Если при П среднеарифметические значения активностей аминотрансфераз возрастали по мере нарастания тяжести состояния, то при ХНБ уровень аминотрансфераз оставался в пределах контроля (табл. 2).

В норме соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) равно $1,33 \pm 0,42$. Общеизвестно, что снижение коэффициента де Ритиса сопровождается цитолитический синдром при острых поражениях печени [3]. При ХОБ и БА снижение дан-

ного коэффициента мы наблюдали у 22,6% и 20,5% больных соответственно, причем с прогрессированием заболеваний удельный вес данной категории больных уменьшался (при ХОБ 1 ст.т. составлял 38,5%; 2 ст.т. — 30%; 3 ст.т. — 15,4%; при БА 1 ст.т. — 20%; 2 ст.т. — 33,3%, 3 ст.т. — 17,2%). По мере усиления бронхообструктивных нарушений учащается применение в лечении глюкокортикостероидов, обладающих мембраностабилизирующим влиянием и уменьшающих выраженность цитолиза. Снижение коэффициента де Ритиса чаще встречалось у больных ХНБ и П (P < 0,05). Выявилась прямая положительная взаимосвязь между распространенностью сниженного коэффициента де Ритиса и степенью тяжести П: при 1 ст.т. — у 15,8%, при 2 ст.т. — у 40,6%, при 3 ст.т. — у 66,7% больных. Аналогичная картина наблюдалась при ХНБ.

Считают, что ГГТ сыворотки крови имеет преимущественно печеночное происхождение, поэтому изменения ее активности связывают с поражением печени, прежде всего при механической желтухе и сердечно-сосудистой недостаточности [4]. Одной из функций ГГТ является связывание высокоактивных биогенных аминов (гистамин, серотонин, дофамин).

В фазе обострения ХОБ активность ГГТ в сыворотке крови повышалась (табл. 1), при БА прослеживалась лишь тенденция к этому. Предполагается, что показатель низкой сывороточной активности ГГТ может служить дополнительным тестом на аллер-

гическую готовность организма или подтверждать аллергическую природу заболевания, чем, возможно, объясняется низкий уровень ГГТ при легкой степени тяжести БА. Наблюдаемая тенденция к повышению ГГТ при тяжелой БА можно расценить как защитную реакцию организма, направленную на ликвидацию гипергистаминемии. С прогрессированием П и ХНБ активность ГГТ в сыворотке крови повышалась (табл. 2).

В настоящее время повышение активности ГГТ и ЩФ клиницисты рассматривают как высокочувствительный индикатор поражения печени. В наших исследованиях их активность возрастала уже при легких степенях тяжести П, ХНБ и ХОБ, когда отсутствовали изменения активностей аминотрансфераз и ЛДГ.

По последним данным, активность ГГТ наряду с ЩФ обнаруживается на апикальной поверхности альвеолярных и бронхиальных эпителиоцитов [9]. Возможно, что повышение активности этих ферментов является одним из ранних признаков повреждения эпителия респираторного тракта. Подтверждением респираторного генеза этих ферментов является и то, что сравнительный анализ активности этих ферментов в подгруппах с сопутствующей гепатобилиарной патологией и без нее не выявил статистически значимых между ними различий.

На протяжении всего периода наблюдения за больными БА (при поступлении и выписке) все изученные показатели статистически достоверно не отличались от контроля. При ХОБ 1—2 ст.т. в периоде начинающейся ремиссии активность КК и ЩФ повышалась ($P < 0,05$), а при 3 ст.т., хотя и снижалась, но не достигала значений контрольной группы ($P < 0,05$). Активность ГГТ в это время продолжала нарастать ($P < 0,05$).

При П активность ЩФ, ГГТ, АЛТ, АСТ и ЛДГ оставалась выше контрольных величин (табл. 2). Сохранение их повышенной активности к моменту завершения основного курса терапии связано, скорее всего, с гепатотоксическими проявлениями антибиотикотерапии. В то же время ГГТ участвует в регуляции обмена соединительной ткани, что предполагает возможность наблюдения за формированием пневмосклероза в периоде начинающейся реконвалесценции П.

Таким образом, при обострении хронического обструктивного бронхита, в отличие от бронхиальной астмы, происходит повышение активности КК, ЩФ и ГГТ в сыворотке крови, что может служить энзиматическим дифференциально-диагностическим признаком данных заболеваний.

В острой фазе П и обострении ХНБ выявляется повышение активностей ЩФ, ГГТ, а при П — также аминотрансфераз. Отсутствие нормализации активности изученных ферментов на момент выписки больных из стационара свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе в респираторной системе, обуславливающим ранние рецидивы хронического бронхита, трансформацию в хронический бронхолегочный процесс и формирование пневмосклероза. Необходим дальнейший поиск путей коррекции энзимных сдвигов с объективизацией оценки prognostической значимости отдельных показателей в благоприятном исходе заболеваний органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алеманова Г.Д. Сборник резюме VII Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1997.
2. Волков В.Т., Стрелис А.К. Бронхиальная астма (метаболическая концепция, новое в патогенезе и лечении). — Томск, 1996.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. — Элиста, 1998.
4. Лаврентьев А.В., Зайцева О.В., Самсыгина А.А. Сборник резюме VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1998.
5. Михайлов А.М., Серебрякова В.И., Литвинов А.С. Сборник резюме Международного конгресса "Интерастма-98". — М., 1998.
6. Пермьяков Н.К., Баринаева М.В. // Пульмонология. — 1998. — № 3. — С. 59—64.
7. Сиротко И.И., Клепов В.И., Скобелев Ю.В., Федорчук И.В. Сборник резюме VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1998.
8. Чуалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. — М.—СПб, 1998.
9. Ingbar D.H., Hepler K., Dowin R., Jacobsen E et al. // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 261—271.
10. Maltais F., Simard A.A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 153. — P. 288—293.
11. von Schonfeld J., Breuer N. et al. // Digestion. — 1996. — Vol. 57. — P. 165—169.

Поступила 10.01.00.

VARIATION OF ENZYME LEVELS IN BLOOD IN NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES

E.G. Khamitova, R.F. Khamitov, A.K. Zakirova

S u m m a r y

Level of different enzymes was determined in blood serum of patients with bronchial asthma, chronic obstructive bronchitis, chronic nonobstructive bronchitis, pneumonia and 22 healthy persons. In severe chronic obstructive bronchitis in contrast to bronchial asthma, the increase of activity in blood serum was found which can serve as a differential and diagnostic indicator. In the acute phase of pneumonia and severe chronic nonobstructive bronchitis the increase of alkaline phosphatase, gamma-glutanul transferase activities occurred, and in pneumonia activity of aminotransferases increased as well. By discharge of patients from the hospital the studied indicators remained elevated. It is necessary to continue the search of further ways of Correction of enzyme changes with estimation of prognostic value of some indicators in case of favorable outcome of pulmonary diseases.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТРУДОСПОСОБНОСТИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ПО БИЛЬРОТ I И II И ДУОДЕНОПИЛОРОПЛАСТИКИ

В.Ф. Наумов, Р.Г. Минхаиров, З.З. Мустафина, Н.М. Мрасов, Ф.З. Шамеева

Управление здравоохранения (начальник — М.А. Мухаметзянов) г. Казани, Главное бюро медико-социальной экспертизы РТ (зав. — Ф.З. Шамеева), городская больница № 11 (главврач — Р.Г. Минхаиров), Центр гастрохирургии (руководитель — докт. мед. наук В.Ф. Наумов), кафедра гигиены, медицины труда и медицинской экологии (зав. — чл.-корр. РАМН, проф. Н.Х. Амиров) Казанского государственного медицинского университета

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в развитых странах мира является одним из самых распространенных заболеваний без тенденции к снижению. Параллельно с ростом числа больных, перенесших операции, увеличивается частота различных постгастрорезекционных синдромов [1].

В лечебных учреждениях г. Казани за последние 5 лет в плановом порядке были прооперированы 1743 пациента, из них 1451 — по методу Бильрот I и II с резекцией 2/3 желудка; у 292 пациентов была применена органосохраняющая операция — дуоденопилоропластика по методу В.Ф. Наумова [3].

Настоящая работа посвящена сравнительной оценке результатов трудовой экспертизы двух различных способов операций.

Трудоспособность оценивали по трем показателям: послеоперационная летальность (невосполнимая потеря), продолжительность пребывания больного после операции на больничном листе, наличие признаков инвалидности.

Экономический эффект рассчитывали исходя из следующих данных Госкомстата РТ на январь 1999 г.: месячная вновь созданная стоимость продукции — 3600 руб., средняя зарплата — 889 руб., средняя стоимость одного дня пребывания на больничном листе — 28 руб.

По нашим данным, резекция желудка по Бильрот по сравнению с дуоденопилоропластикой оказалась более травматичной операцией с высокой послеоперационной летальностью (4,4%). При дуоденопилоропластике за этот период летальных исходов не было.

При резекции желудка по Бильрот, в отличие от дуоденопилоропластики, в результате удаления большого объема желудка, изменения последовательнос-

ти и скорости хода пищевого химуса возникают более грубые нарушения пищеварения. Поэтому компенсация у больных этой группы бывает неполной и замедленной, что сказывается на их трудоспособности (табл. 1).

Таблица 1

Данные первичной экспертизы трудоспособности больных после различных способов операций

Признаки нетрудоспособности	Способ операции			
	резекция желудка по Бильрот		органосохраняющая операция	
	абс.	%	абс.	%
Число больных, направленных на экспертизу трудоспособности	267	18,4	10	3,4
Продление больничного листа	82	5,6	1	0,3
Признание инвалидом				
I группы	—	—	—	—
II группы	32	2,2	—	—
III группы	106	7,3	7	2,4

Если через 4 месяца после резекции по Бильрот больничный лист был продлен у 82 (5,65%) больных, то после дуоденопилоропластики — только у одного (0,34%). После дуоденопилоропластики больные находились на больничном листе на 37,5 дня меньше, чем после резекции желудка по Бильрот. Экономический эффект по данному показателю за 5 лет составил 306600 руб. (28 руб. × 292 операции × 37,5 дня). Значительно лучше после органосохраняющей операции восстанавливалась и трудоспособность. Если после резекции по Бильрот инвалидами были признаны 138 (7,5%) больных, из них 106 (7,3%) — III груп-

Структура пострезекционных синдромов при различных способах операций

Пострезекционные нарушения	Способ операции			
	резекция желудка по Бильрот		органосохраняющая операция	
	абс.	%	абс.	%

Число обследованных больных при экспертизе трудоспособности	176		7	
Демпинг-синдром	58	32,9	—	
Дефицит массы тела	55	31,2	—	
Анемия	37	21,0	—	
Гастрит	17	9,6	2	28,6
Рецидив язвы	8	4,5	3	42,8
Анастомозит	1	0,5	2	28,6

пы и 32 (2,2%) — II, то после дуоденопилоропластики ограничение трудоспособности (III группа) было установлено только у 7 (2,4%) больных и ни в одном случае не наблюдалась полная утрата трудоспособности (II группа). Если бы 292 пациента были прооперированы по Бильрот, то соответственно возросло бы и число инвалидов, причем III группы до 21 человека, II — до 6.

При инвалидности III группы государство несет следующий ущерб: сокращение месячной выработки продукции на 25%, что составляет 900 руб.; выплата пенсии в размере 25% от среднего заработка (222 руб.). В сумме ежемесячно государство теряет на инвалида III группы 1122 руб. За 5 лет данные потери достигают 188496 руб. (1122 руб. × 12 мес × 14 больных).

При полной утрате трудоспособности (II группа) государству наносится более значительный ущерб: месячная вновь созданная стоимость продукции — 3600 руб.; выплата пенсии (75% от месячного заработка) — 622 руб., итого в сумме 4222 руб. за один месяц. За 5 лет потери составляют 303984 руб. (4222 руб. × 12 мес × 6 больных).

Таким образом, суммарный экономический эффект от применения в гастроцентре органосохраняющей операции по приведенным выше данным составил 6415080 руб. Кроме того, наши данные свидетельствуют о больших потенциальных возможностях нового метода операции. Если бы все операции, выполненные в г. Казани 1451 больному были органосохраняющими, то при среднем экономическом эффекте в 21969 руб., общий экономический эффект составил бы 31877090 руб. (21969 руб. × 1451 больного).

При анализе причин потери трудоспособности обнаружена значительная разница в характере пострезекционных нарушений (табл. 2).

Так, после операции по Бильрот причиной нетрудоспособности у 58 (32,9%) больных явился демпинг-синдром, у 55 (31,2%) — дефицит массы тела, у 37 (21%) — анемия, у 17 (9,6%) — гастрит, у 8 (4,5%) — рецидив язвы и у одного (0,5%) — стеноз анастомоза. У больных

данной группы были установлены грубые нарушения процесса пищеварения, которые не всегда можно устранить консервативными мерами, причем с течением времени их тяжесть чаще всего увеличивается.

После дуоденопилоропластики больных с грубыми пострезекционными синдромами не было. У 3 из 7 больных установлен рецидив язвы, у 2 — анастомозит и у 2 — гастрит. Эти послеоперационные нарушения поддаются консервативной терапии. После органосохраняющих операций больные через 4—6 месяцев переходят на обычное питание. У них не отмечается непереносимости молочных и сладких блюд, употребление которых обуславливает демпинг-синдром, наблюдаемый после резекций по Бильрот. Принимаемый объем пищи и разнообразие продуктов и блюд в ранние сроки после дуоденопилоропластики приводят к увеличению массы тела у больных. Наши данные подтверждаются динамической трудоспособности этих больных при переосвидетельствовании (табл. 3).

Если после органосохраняющей операции число инвалидов III группы сократилось с 7 до 2 больных, то после резекции по Бильрот их число возросло со 106 до 142, а инвалидов II группы — с 32 до 45 и, кроме того, один больной был признан инвалидом I группы. Все это свидетельствует о том, что после резекции по Бильрот число больных с

**Динамика трудоспособности больных
при различных способах операций
при переосвидетельствовании**

Признаки нетрудоспособности	Способ операции			
	резекция желудка по Бильрот		органосохраняющая операция	
	первичная экспертиза	переосви- детель- ствование	первичная эксперти- за	переосви- детель- ствование
I группы	—	1	—	—
II группы	32	45	—	—
III группы	106	142	7	2
Всего	138	188	7	2

утратой трудоспособности с течением времени возрастает.

По данным В.С. Власова и А.А. Курыгина [2], проследивших судьбу больных, прооперированных по поводу язвенной болезни, на протяжении более 20 лет, 17% больных после резекции 2/3 желудка стали инвалидами II группы и 32% — III группы.

Оценка трудоспособности больных после плановых хирургических вмешательств по поводу язвенной болезни за 5 лет по г. Казани свидетельствует о том, что органосохраняющий метод операции по своим результатам выгодно отличается от резекции желудка по Бильрот: он более безопасен, менее травматичен и не сопровождается рядом пострезекционных нарушений (демпинг-синдром, анемия, нарушение питания и др.), типичных для обычной резекции желудка.

Мы не претендуем на полноту расчета экономического эффекта новой операции. В данной работе были оценены лишь результаты за первые 5 лет после операции. Однако мы убеждены, что органосохраняющий способ обеспечивает более высокий уровень здоровья больным язвенной болезнью и открывает новые перспективы в хирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галиуллин Ф.Г. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности и вопросы активизации управления охраны здоровья трудовых коллективов. — Сб. научн. тр. ГИДУВа им. В.И. Ленина. — Л., 1989.
2. Власов В.С., Курыгин А.А., Семко Л.А. // Хирургия. — 1980. — № 9. — С. 25—27.
3. Наумов В.Ф. Сфинктеро-сохраняющая пластика гастродуоденального "перехода". — Казань, 1991.

Поступила 12.10.99.

COMPARATIVE ESTIMATION OF WORK CAPACITY OF PATIENTS WITH PEPTIC ULCER AFTER STANDARD STOMACH RESECTION AND DUODENOPYLOROPLASTY

*Naumov V.F., Minkhairov R.G., Mustafina Z.Z.,
Mrasov N.M., Shameeva F.Z.*

S u m m a r y

The comparative estimation of labour capacity after two various operation methods: standard stomach resection and duodenopyloroplasty is given. It is established that the organopreserving operation method provides higher health level of the patient with peptic ulcer. The suggested method is efficient in medical as well as in social and economic aspect.

БИЛИОБИЛИАРНЫЕ СВИЩИ

*С.Н. Хунафин, А.Ф. Власов, А.А. Нурмухаметов, И.Х. Гаттаров, В.Р. Булгаков,
Д.З. Аминев, Г.А. Мурзин*

*Кафедра скорой медицинской помощи и медицины катастроф ИПО
(зав. — проф. С.Н. Хунафин) Башкирского государственного медицинского университета,
городская больница № 18 (главрач — Д.М. Дмитриев), г. Уфа*

Билиобилиарные свищи образуются между желчным пузырем и гепатикохоледохом в результате длительно текущего воспалительного процесса и встречаются в 1,6—3,0% случаев всех внутренних желчных свищей [2, 3]. Диагностика и оказание хирургической помощи при билиобилиарных свищах представляют определенные трудности [5, 6, 7]. В патогенезе таких свищей ведущая роль отводится желчнокаменной болезни (ЖКБ). Камень желчного пузыря, располагающийся в области кармана Гартмана, способствует возникновению пролежня и формированию холецистохоледохеального соустья [1].

По мнению ряда авторов [4, 5], клиническая картина билиобилиарных свищей разнообразна, неспецифична и в большинстве случаев является случайной находкой во время операции на билиарной системе. Особую трудность вызывает выполнение оперативного вмешательства, связанного с риском повреждения гепатикохоледоха [4, 7].

Мы проанализировали результаты лечения в ЛПУ г. Уфы 27 женщин с билиобилиарными свищами за последние 25 лет. Возраст больных колебался от 15 до 89 лет, среди них 22 человека были старше 60 лет. В экстренном порядке госпитализированы 23 женщины, в плановом — 4. До 24 часов от начала заболевания поступили 4 человека, на 2—7-е сутки — 19. Длительность заболевания желчных путей варьировала от одного года до 10 лет. У 13 больных в анамнезе были указания на ЖКБ. Остальные (14) длительное время страдали хроническим холециститом с частыми приступами печеночной колики.

В большинстве случаев (18) наблюдалась клиника острого холецистита или холецистопанкреатита, сопровождавшегося повышением температуры, ознобом, выраженным болевым синдромом. У 17 больных определялась картина метаболемической желтухи, из них у 11 — с признаками холангита. У 8 пациентов четко пальпировался инфильтрат в правом подреберье. Уровень общего били-

рубина колебался от 28,6 до 248 мкмоль/л, лейкоцитоз со сдвигом влево был выявлен у 24 пациентов, анемия — у 14.

В целях обследования больных применялись ультразвуковая томография (УЗТ), внутривенная холецистохолангиография и прямые методы исследования желчных путей (эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография — ЭРПХГ, чрескожная чреспеченочная холангиография — ЧЧХГ). УЗИ не позволило выявить билиобилиарный свищ, и только с помощью прямых методов исследования (ЧЧХГ) у 2 больных была установлена данная патология по дефекту наполнения, образованному конкрементом в области шейки желчного пузыря и гепатикохоледоха. В одном случае диагноз установили по результатам холецистохолангиографии, и еще у одной пациентки билиобилиарный свищ был заподозрен на основании клинических и анамнестических данных. Итак, из 27 больных билиобилиарный свищ до операции был определен только у 4 человек.

Экстренные операции были выполнены 18 больным, отсроченные — 3, плановые — 6. В большинстве случаев (14) в желчном пузыре выявлялись хронические изменения и в 13 — флегмонозно-гангренозный холецистит. Как правило, в подпеченочном пространстве наблюдались воспалительный инфильтрат (18) и массивные спайки (9). У большинства больных с билиобилиарным свищом были обнаружены камни в желчном пузыре. У 22 пациентов на операции установлено расширение холедоха от 1,5 до 3 см (из них у 15 — холедохолитиаз, у 2 — стриктура холедоха). Диаметр свища колебался от 0,2 до 2,5 см. В 16 случаях в канале фистулы наблюдались желчные камни, из них в 8 — они были вклинены в гепатикохоледох и закрывали до 2/3 окружности общего желчного протока.

Всем больным была проведена холецистэктомия. У 21 больного удаление желчного пузыря сочетали с холедохотомией, из них у 2 было выполнено внутреннее дренирование. У 16 пациен-

тов из-за наличия гнойного холангита, сочетавшегося с холедохолитиазом, стриктурой холедоха, был наложен наружный дренаж общего желчного протока, в том числе по Керу — 5, Вишневному — 6 и по Пиковскому — 2 больным, транспеченочное дренирование правого желчного протока по Прадери—Смиту — одному, правого и левого печеночных протоков — 2. Реконструктивные операции проведены 2 больным. В одном случае холедохостомию сочетали с папиллосфинктеротомией. У 2 больных оперативное вмешательство начинали из лапароскопического доступа, но в связи с выраженным спаечным процессом, наличием плотного инфильтрата вынуждены были перейти на широкую лапаротомию.

Особый интерес представляет хирургическое лечение билиобилиарных свищей с использованием минилапаротомного доступа по методу Прудкова. Такие операции были выполнены 5 пациентам. У 2 из прооперированных большой дефект холедоха ликвидировали за счет кармана Гартмана, а у 5 — операцию завершили на Т-образном дренаже. Чтобы избежать повреждения гепатикохоледоха, у 5 больных вначале вскрывали просвет желчного пузыря и в последующем производили лечебные мероприятия изнутри с определением места и размеров свища. Далее удаляли желчный пузырь с сохранением его шейной части на расстоянии не менее 1,5 см, что в дальнейшем значительно облегчало закрытие свища путем наложения глухого шва или до дренажа желчного протока.

Множественные свищи имелись у 3 больных, при этом клинические симптомы напоминали клинику острого холедохопанкреатита. В одном случае соустье образовалось между стенкой желчного пузыря и двенадцатиперстной кишкой, поперечной ободочной кишкой и холедохом, в другом — между желудком и гепатикохоледохом, в третьем — между двенадцатиперстной кишкой и холедохом. В связи с выраженными воспалительными изменениями стенки двенадцатиперстной кишки на значительном протяжении и с отсутствием возможности ушить дефект стенки кишки без стенозирования мы были вынуждены дополнительно наложить гастроэнтероанастомоз с брауновским соустьем.

Тяжелое поражение гепатобилиарной системы, пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний, безусловно, оказывали существенное влияние на течение послеоперационного периода.

Послеоперационные осложнения возникли у 7 (25,9%) больных, в том числе нагноение раны — у 5, несостоятельность швов холедоха — у 2. Из 27 прооперированных умерли 6 (22,2%) человек. Непосредственной причиной смерти у 5 пациентов явилась печеночно-почечная недостаточность, в одном случае — некупирующийся перитонит.

Таким образом, билиобилиарные свищи являются осложнением желчнокаменной болезни, протекают на фоне механической желтухи и холангита, отличаются трудностью диагностики и лечения и дают высокую послеоперационную летальность.

ВЫВОДЫ

1. При длительном течении желчнокаменной болезни существует опасность возникновения билиобилиарных свищей, не имеющих характерных признаков проявления, что определяет трудности их диагностики и лечения.

2. Проводимые эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, чрескожная чреспеченочная холангиография, внутривенная холедохолангиография позволяют у части больных установить до операции указанное осложнение желчнокаменной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вацян Э.Н. Наружные и внутренние свищи. — М., 1990.
2. Вахидов А.В., Алтыев Б.К., Артыков Б.Я.// Хирургия — 1993. — № 10. — С. 78—81.
3. Гальперин Э.И., Дедерер Ю.М. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных путях. — М., 1987.
4. Гальперин Э.И., Кузовлев А.Ф.// Хирургия. — 1998. — № 1. — С. 5—7.
5. Раднаев В.У., Загородный В.С. и др.// Вестн. хир. — 1996. — № 2. — С. 103—104.
6. Ревакин В.И., Василенко Ю.В., Гращенко С.А.// Хирургия. — 1996. — № 3. — С. 59—63.
7. Тимербулатов В.М., Гарипов Р.М.// Здрав. Баш. — 1997. — № 1—2. — С. 68—70.

Поступила 18.10.99.

BILIOBILIARY FISTULAS

S.N. Khunafin, A.F. Vlasov, A.A. Nurmukhametov,
I.Kh. Gattarov, V.R. Bulgakov, D.Z. Aminev,
G.A. Murzin

Summary

The results of the treatment of 27 patients with biliobiliary fistulas — serious complications of cholelithiasis which for the most part were not diagnosed before operations and were unexpected during interventions as to cholecystitis or mechanical jaundice are given. The operative treatment presents difficulties and should be directed both to the elimination of biliobiliary fistulas and to the correction of pathologic changes in biliary ducts. Five cases of successful treatment of biliobiliary fistulas by miniaccess are given. The postoperative mortality was 22,2%.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

М.В. Беляев

Кафедра хирургии, урологии, эндоскопии (зав. — доц. М.В. Беляев) Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей

Исследования патогенеза варикозной болезни показали, что в ее основе лежит формирование высоких и низких вено-венозных сбросов. Их эффективное устранение возможно лишь хирургическим путем. Ни в коей мере не противопоставляя оперативные и консервативные способы лечения, исходя из высокоинформативных диагностических возможностей телерентгенофлебоскопии и флебодопплероскопии, мы постепенно накапливали и совершенствовали опыт флебосклерозирующей терапии, стали комбинировать ее с другими способами воздействия на измененные вены и тем самым расширять показания для амбулаторного лечения варикозной болезни.

Наш опыт флебосклерозирующего лечения 212 пациентов дает основание рекомендовать этот метод при I—III степени варикозной болезни по классификации И.П. Даудяриса [1] у лиц без нарушения проходимости глубоких вен. Диагноз устанавливается при опросе, осмотре пациента, проведении пробы Троянова—Тренделенбурга, маршевой пробы. Анамнез позволяет выявить перенесенный в прошлом тромбофлебит как поверхностных, так и глубоких вен, выяснить частоту развития и особенности отечности нижних конечностей, узнать детали проводившегося ранее лечения и его эффективность. Уже при осмотре больного можно определить у него степень расширения вен и тип строения варикозно измененной венозной системы (рассыпной или магистральной).

В наших наблюдениях рассыпной тип строения подкожных вен имел место у 74 (35%) человек (цифры округлены), а магистральный — у 138 (65%). I степень расширения была выявлена у 54 (25,5%) пациентов, II — у 89 (42%) и III — у 69 (32,5%), двустороннее поражение — у 61 (29%).

Проба Троянова—Тренделенбурга помогает оценить состояние остиального клапана большой подкожной вены, способность расширенных вен к спадению, что служит важным показанием к комбинированной флебосклерозирующей терапии. Всем пациентам без исключения мы проводим ультразвуковое исследование вен. В тех случаях, когда ультразвуковое исследование венозной системы конечности не дает достоверной информации о проходимости глубоких вен, клапанном аппарате и его состоятельности, мы обязательно используем восходящую флебоскопию, которую выполняем в положении пациента лежа на спине. На верхнюю треть бедра накладываем резиновый жгут, в вену на тыле стопы вводим 20,0—40,0 мл 76% раствора урографина или другого контрастного вещества. Не снимая жгута с бедра сгибаем и разгибаем стопу больного для сокращения икроножных мышц. Под электронно-оптическим преобразователем визуально контролируем скорость опорожнения от контрастного вещества подкожных расширенных и глубоких вен, определяем состояние клапанного аппарата последних и выясняем, нет ли маятникообразного тока крови в зоне клапанов. У здорового человека время опорожнения вен конечности от контрастированной крови не превышает 20—30 секунд. При варикозном расширении подкожных вен, несостоятельных перфорантных венах, а также несостоятельных клапанах глубоких вен время опорожнения может увеличиваться до полутора минуты.

Для своевременной диагностики скрытой венозной недостаточности и принятия правильного решения о методе лечения используем разработанную нами нагрузочную пробу. В состоянии покоя (пациент лежит на спине) выпол-

нением ультразвуковое исследование венозной системы. Затем больному бинтуем эластическим бинтом ногу и предлагаем в течение 3—4 минут шагать на месте или приподниматься на кончиках пальцев стоп, интенсивно нагружая икроножные мышцы. Тотчас после этого повторяем ультразвуковое сканирование — определяем диаметр вен, наличие либо отсутствие ретроградного тока крови. Если полученные после нагрузки показатели не возвращаются к исходным в течение 2—3 секунд, то это свидетельствует о скрытой венозной недостаточности. Такой диагноз мы поставили 18 женщинам, что послужило основанием для рентгеноконтрастного исследования с целью уточнения причины нарушения кровотока. Лишь 3 из них сочли возможным провести амбулаторное лечение. 12 пациенток были прооперированы в стационаре, 3 — от какого-либо лечения отказались.

Флебосклерозирующую терапию в зависимости от степени изменений венозной системы проводили отдельным методом (у 6 мужчин, 45 женщин) либо комбинировали ее с “фрагментированием” (прошиванием) подкожных вен (у 8 мужчин, 68 женщин), клипированием несостоятельных перфорантных вен (у 7 мужчин, 48 женщин), клипированием устья большой подкожной вены при несостоятельности ее остиального клапана (у 3 мужчин, 27 женщин). В качестве склерозирующего агента использовали тромбовар, фибро-вейн, этоксисклерол, а в ряде случаев — катетерную облитерацию вен гелем.

В случае сочетания всех способов воздействия на патологически измененные участки венозного русла нижней конечности лечение выполняем следующим образом: пациента укладываем на перевязочный стол, больную конечность несколько приподнимаем на валике, подкожные вены при этом спадаются. В точках проекции несостоятельных перфорантных вен осуществляем местную анестезию 0,25% или 0,5% раствором новокаина. Производим разрезы кожи длиной до 8—10 мм, зажимом типа “москит” препарируем подкожную клетчатку, разделяем фасцию, находим

вену. Вводим специальный ранорасширитель из никелида титана, обладающий памятью формы. Введенный в разрез в виде узкого стержня под действием температуры тела его “лепестки” раскрываются, обнажая искомый отрезок вены. Для разведения раны можно также пользоваться обычным длинным кровоостанавливающим зажимом либо узким шпателем. На вену с помощью узкого кровоостанавливающего зажима накладываем клипсу из никелида титана. Бранши охлажденной клипсы согреваясь в тканях сдавливают вену и прерывают кровоток на этом участке. В случае наложения клипс на устье большой подкожной вены из одного доступа их накладываем две-три на протяжении для полноценного прекращения поступления крови по всем притокам. Раны на коже из-за малого их размера при отсутствии интенсивного кровотечения можно не зашивать, а свести края лейкопластырем.

У худощавых лиц со слабо развитой подкожной жировой клетчаткой при залегании перфорантных вен не глубже 4 см от уровня кожи прерывание кровотока по ним достигается менее инвазивным способом: под постоянным контролем ультразвукового датчика после анестезии большой крутой иглой в косом направлении, приблизительно под углом 45° относительно направления вены, вокруг нее проводим нерассасывающуюся нить № 4—5, которую выводим на кожу через отверстие вкола. Аналогично вокруг перфорантной вены проводим вторую нить, но введение и выведение ее на коже осуществляем в диаметрально противоположной точке. Под контролем ультразвукового сканирования обе нити одновременно подтягиваем до момента полного прекращения кровотока и ретроградного сброса крови по несостоятельной вене. Нити завязываем, узелки их прячем под кожу по методу Клаппа—Соколова. У астеников под контролем ультразвуковых волн перевязываем по Клаппу—Соколову и устье большой подкожной вены с притоками, что существенно снижает инвазивность, травматичность и длительность всего вмешательства.

На протяжении последних 4 месяцев для прерывания кровотока по перфорантным венам применяем разработанное нами устройство. Под УЗ-контролем над перфорантной веной глазным скальпелем прокалываем кожу, в этот прокол вводим инструмент. Под контролем ультразвука вплотную подводим его к перфорантной вене, затем из устройства выталкиваем и надеваем на вену титановую клипсу.

Расширенные подкожные вены “фрагментируем” — прошиваем на расстоянии не более 10—15 см друг от друга. Перпендикулярно ходу вены после анестезии раствором новокаина, отступя от нее в обе стороны приблизительно на 0,5 см, изогнутой хирургической иглой позади вены проводим толстую (№8—10) стерильную нить. Необходимо провести нить именно позади вены и перпендикулярно ее длиннику, но не через вену, так как это приводит здесь к быстрой реканализации и рецидиву заболевания. Число нитей колеблется в зависимости от протяженности и извитости расширенных вен. Лигатуры затягиваем на марлевом шарике максимально туго “на бантик”, так как узлы должны легко развязываться. Каждые 2—3 суток узел развязываем, марлевый шарик удаляем, кожу под ним обрабатываем антисептиком, укладываем новый шарик и нить завязываем вновь, но более туго. На 9—10-е сутки вена за счет периодического подтягивания нити полностью пересекается. Фрагментированная таким образом вена спадается, застывает.

После клипирования и прошивания вен тотчас приступаем к склерозированию образовавшихся фрагментов тромбоваром, разведенным до 1,5—2% концентрации, чтобы уменьшить проявления флебита. Инъекционную иглу вкалываем в дистальную часть фрагмента вены, затем конечность слегка приподнимаем, чтобы вена максимально опорожнилась, и через иглу вводим склерозирующий препарат. В один фрагмент достаточно ввести 3 мл. Как правило, необходимо лишь однократное склерозирование каждого фрагмента. Конечный этап процедуры — эластическое

бинтование конечности. Через 1—2 часа после окончания процедуры больной уходит домой. В общей сложности бинт, снимаемый со вторых суток и только на ночь, больной носит месяц-полтора. Каждые 3—5 дней хирург осматривает пациента, чтобы при необходимости дополнительно провести склерозирование сохранившихся расширенных фрагментов вен.

В течение года ближайшие результаты лечения варикозной болезни по разработанному в клинике комбинированному методу оценены у 119 человек. У 105 (88%) результаты расценены как отличные и хорошие. У 8 (7%) пациентов развился рецидив заболевания. Повторные проявления варикозного расширения вен не превышали I степени, что потребовало проведения дополнительного склерозирования в чистом виде, после этого наступило выздоровление. 6 больных жаловались на сохраняющуюся в зоне инъекций склерозирующего агента умеренную болезненность, уплотнение тканей и покраснение кожи. Визуально расширенные вены не определялись. При ультразвуковом исследовании рецидивирования не отмечено. Всем пациентам были назначены противовоспалительные физиопроцедуры, давшие положительный эффект.

Отдаленные результаты на протяжении трех лет удалось проследить у 77 больных. Отличные и хорошие результаты были отмечены у 67 (87%) человек, у 10 (13%) прооперированных вновь развилась варикозная болезнь I—III степени. I—II степень была у 5 лиц: им проведено повторное комбинированное лечение с достижением положительного результата. III степень варикозной болезни констатирована также у 5 больных: из них 2 человека отказались от какого-либо лечения, а 3 — были прооперированы эндоскопическим способом.

Консервативный метод лечения (склерозирование) как таковой имеет ограниченные показания. Общепринятое оперативное лечение на 1,5—2 месяца выводит человека из привычного образа жизни, снижает трудоспособность, связано с риском послеоперационных осложнений; косметический эффект не

удовлетворяет пациентов, особенно женщин. Современный эндоскопический способ флебэктомии дает хороший косметический результат, но оказывает травмирующее воздействие на подкожные структуры, подобно традиционной стандартной операции. Эндоскопическим способом сложно добиться качественного эффекта при рассыпном типе строения венозной системы, требуется дорогостоящая аппаратура, что недоступно многим лечебным учреждениям. Поэтому современные социальные условия побуждают медиков разрабатывать способы врачевания с минимальной утратой трудоспособности и соблюдением косметических принципов воздействия при условии радикальности излечения.

Выяснение точной топической причины варикозной болезни позволяет отказаться от стандартной флебэктомии и путем фрагментирования, склерозирования вены добиться ее облитерации, при этом нет необходимости делать большие разрезы. Вмешательство сопровождается ничтожной кровопотерей, выполняется амбулаторно. Через 5—6 дней, а иногда и раньше пациент восстанавливает исходную трудоспособность. До месяца-полутора следует носить эластический бинт или чулок; после их снятия выявляются, если таковые имеются, необлитерированные в результате лечения участки вен. В таких случаях проводится дополнительное воздействие до получения стойкого клинического эффекта.

Считаем, что показаниями к применению флебосклерозирующей терапии, сочетающейся с другими методами, служат расширенные, узловатые вены голени и бедра с несостоятельностью подкожных клапанов, часто и перфорантных вен, но с преобладанием магистрального типа строения подкожной флебосистемы. Обязательным условием является спадение расширенных вен в горизонтальном положении пациента. Допустимо применение комбинирован-

ной терапии у пациентов с трофическими нарушениями на фоне варикозной болезни, которым в силу сопутствующих заболеваний противопоказано оперативное вмешательство.

Периодически приходится иметь дело с пациентками, которые в угоду косметическим интересам настаивают на применении консервативных методов лечения, пренебрегая рекомендациями хирурга выполнить хирургическое вмешательство. Противопоказаниями к комбинированному лечению были расширенные вены по рассыпному типу с выраженным нарушением флебогемодинамики и частыми трофическими осложнениями. Грубые дегенеративные изменения в стенках вен даже при магистральном типе венозной системы, препятствующие полноценному их спадению, расширение сосудов более 12—15 мм также являются противопоказанием.

Нам представляется перспективным применение не склерозирующих, а пломбирующих вену гелей, например интерфала и формакрила. В литературе встречаются единичные сообщения об их использовании, при котором существенно расширяются показания к амбулаторному лечению варикозной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даудярис Й.П. Болезни вен и лимфатической системы конечностей. — М., 1984.

Поступила 25.11.99.

POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF LOWINVASIVE SURGERY OF VARICOSITY

M.V. Belyaev

S u m m a r y

The described ambulatory treatment method of varicosis of the II—III degree makes it possible to extend the indications to the conservative treatment, on veins and to obtain the steady good effect comparative with the operative phlebectomy effect but without its traumatism, to achieve high cosmetic results and fast recovery of capacity for work.

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ И ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

Д.М.Зубаиров, И.А. Андрушко, Л.Д. Зубаирова, Г.Ю. Свинтенюк,
А.Р. Ахмадеев, В.Н. Григорьев, З.М. Нехорошкова

Кафедра биохимии (зав. — акад. АНТ, проф. Д.М.Зубаиров), кафедра патофизиологии (зав. — проф. М.М.Миннибаев) Казанского государственного медицинского университета, Республиканская клиническая больница (главрач — Р.Г.Фатихов) МЗ РТ

Коагулопатия у больных миелобластным лейкозом, в частности острым промиелоцитарным лейкозом, часто является комплексной и состоит из классического синдрома ДВС [2, 4], системного фибринолиза и гемостатических сосудистых нарушений, вызванных протеолитическими ферментами, например лейкоцитарной эластазой.

Злокачественные програнулоциты у больных острым промиелоцитарным лейкозом содержат тканевой фактор [5], который инициирует образование тромбина по внешнему пути. Кроме того, предположено, что злокачественные клетки могут продуцировать большое количество цитокинов, интерлейкина 1, который стимулирует синтез тканевого фактора эндотелием кровеносных сосудов и моноцитами. ДВС часто драматически усугубляется во время циторедуктивной химиотерапии. Процесс, наиболее вероятно, обусловлен активацией Fas-рецепторов (система CD95) с

последующей активацией протеаз, эндонуклеаз, деградацией ДНК, апоптозом [6, 7] и освобождением после этого преформированного тканевого фактора или других прокоагулянтов в циркуляцию (рис. 1).

Протеазы, кроме тромбина и плазмина, продуцируются миелоидными клетками у пациентов с острым лейкозом. Один из протеолитических ферментов — эластаза — была идентифицирована в культуре лейкозных клеток. Эластаза обладает широким спектром протеолитической активности и деградирует фибриноген на большие и меньшие продукты деградации (рис. 1). Еще не выяснено, насколько протеазы ответственны за кровоточивость у больных острым лейкозом. Наконец, кроме тромбоцитопении, химиотерапевтические агенты, антибиотики или циркулирующие продукты деградации фибриногена вызывают дисфункцию тромбоцитов и нарушение образования гемостатической пробки.



Рис. 1. Механизм нарушения гемостаза у больных острым промиелоцитарным лейкозом.

Одной из причин, препятствующих успешному лечению больных миелобластными лейкозами, является развитие синдрома ДВС [1], поэтому мы поставили задачу оценить эффективность предложенного ранее одним из нас [3] метода определения тканевого тромбопластина в клетках для обнаружения экспрессии тканевого фактора лейкозными клетками в периферической крови и в клетках пунктата костного мозга, так как именно под его влиянием развивается внутрисосудистое свертывание крови.

Под нашим наблюдением находились 13 первичных больных, у 6 из них был острый миелобластный лейкоз и у 7 — хронический миелолейкоз. Диагноз устанавливали на основании данных клиники, гемограмм, миелограмм, цитохимии и иммунофенотипирования клеток костного мозга методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к антигенам HLA-DR, CD10, CD34, CD38, CD71, CD95, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD24, CD72, sIgM, sIgG, κ -цепей, λ -цепей, CD11b и лазерного проточного цитофлуориметра «EPICS-XL-MCZ, Coulter». Для контроля была исследована периферическая кровь 3 здоровых добровольцев.

Клетки периферической крови (гранулоциты, мононуклеары) здоровых добровольцев, больных острым миелобластным лейкозом и хроническим миелолейкозом (бластные и созревающие формы), а также клетки костного мозга больных изолировали, используя градиенты раствора Перколла в забуференном 0,9% растворе NaCl (pH 7,4). Выделение бластных клеток происходило на плотности 1,047—1,05, миелоцитов и метамиелоцитов — 1,057, гранулоцитов — 1,07, мононуклеаров — 1,077. Клетки были ресуспендированы в растворе Хенкса (pH 7,4). Идентификация клеток производилась морфологически в мазках, окрашенных по Романовскому — Гимзе.

При определении коагуляционной активности лейкозных клеток использовали следующие реактивы:

1 Субстратную плазму, дефицитную по факторам XI и XII, получали из крови доноров [3], которую сохраняли при -20°C . Время ее свертывания при ре-

кальцификации составляло $119,05 \pm 5,22$ с, а при активации внутреннего пути гемокоагуляции каолином оно увеличивалось, а не уменьшалась, как в обычной плазме.

2 Суспензия фосфолипидов из бобов сои — АПТВ-реактив (НИИГиПК С.-Петербург) с активностью $43,8 \pm 0,8$ с.

3 0,25 М раствор CaCl_2 .

4 Для исследования использовали суспензии лейкоцитов, содержащие от 0,5 до 75×10^9 /л клеток, так как это количество находилось в пределах чувствительности метода.

В пробирке с внутренним диаметром 12 мм при температуре 37°C смешивали 0,1 мл суспензии фосфолипидов, 0,1 мл суспензии лейкоцитов, 0,2 мл 0,25 М CaCl_2 . Приготовленную смесь инкубировали в течение одной минуты. Затем из автоматической пипетки добавляли 0,1 мл свежеразмороженной субстратной плазмы и одновременно включали секундомер. Регистрировали время появления сгустка. Экспрессию тканевого фактора клетками выражали количественно в единицах активности, используя калибровочную кривую разведений мозгового тканевого тромбопластина Кировского НИИГиПК (рис. 2).

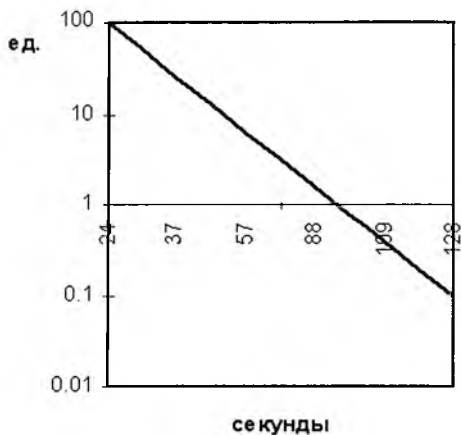


Рис. 2. Калибровочный график. По оси ординат — активность тканевого фактора в единицах в логарифмической шкале. По оси абсцисс — время свертывания в секундах.

Всем обследованным больным далее была назначена программная полихимическая терапия «7+3», «5+2» в сочетании цитостатиков — рубомицина, цитозара, вепезида.

У здоровых добровольцев активность тканевого фактора в клетках периферической крови практически не проявлялась ($0 < 0,2$ ед). У больных же хроническим миелолейкозом бластные клетки периферической крови характеризовались отчетливо выраженной способностью активировать внешний путь свертывания крови, которая составляла в среднем $0,65 \pm 0,08$ ед. Значительно большей активностью обладали клетки периферической крови у больных острым миелобластным лейкозом: бластные клетки низкой плотности — $10,5$ ед/ 10^6 клеток, фракция высокоплотных бластов — $0,67-2,19$ ед/ 10^6 клеток, фракция лимфоцитов — $2,14$ ед/ 10^6 клеток. Высокой гемокоагуляционной активностью (от $7,93$ ед/ 10^6 до $233,33$ ед/ 10^6 клеток) отличались у них и клетки пунктатов костного мозга.

В лекции на XVII конгрессе по тромбозам и гемостазу, посвященной памяти Ш.Джонсон, Y.Nemerson (1999) на основании иммунохимической идентификации сообщил, что около 2% моноцитов и гранулоцитов периферической крови человека несут тканевой фактор на своей поверхности. С этих клеток тканевой фактор может передаваться на тромбоциты и в тромб. Таким образом, ставится под сомнение господствовавший долгие годы взгляд, что тканевой фактор не экспрессируется в клетках, которые находятся в прямом контакте с циркулирующей кровью.

Наши данные, во-первых, подтверждают ранее описанную экспрессию тканевого фактора миелобластами у больных острым миелолейкозом, причем как в периферической крови, так и в пунктатах костного мозга. Во-вторых, наши данные показывают, что у больных хроническим миелолейкозом экспрессия активности тканевого фактора в незашифрованном виде, хотя и в значительно меньшем количестве (в 4–30 раз), осуществляется миелобластами как в периферической крови, так и в пунктатах костного мозга. На основании проведенных исследований нельзя сделать заключение о характере экспрессии тканевого фактора отдельными клетками — равномерна она или избирательна. Изучая суспензии клеточных фракций, мы получили усредненные данные об их гемокоагуляционной активности. Для

решения этого вопроса необходимы иммуногистохимические исследования.

В целом, результаты свидетельствуют о несостоятельности концепции, утверждающей принципиальную невозможность образования тканевого фактора клетками крови. Таким образом, можно полагать, что развитие синдрома ДВС и кровоточивости под влиянием тканевого фактора, содержащегося в лейкоцитах, вероятно не только при остром миелобластном лейкозе, но и при хроническом миелолейкозе.

Поддержано грантами АНТ 03-5.5.1/99(ФП) и НИОКР 05-03/99(Ф)

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицин О.А. Хронический миелолейкоз.—СПб, 1998.
2. Зубаиров Д.М.//Казанский мед. ж.—1988.— № 5.—С. 321—329.
3. Зубаиров Д.М., Байкеев Р.Ф.//Лабор. дело.—1991.—№12.—С.25—28.
4. Литвинов Р.И.//Казанский мед. ж.—2000.— № 1.—С. 48—52.
5. Bauer K.A., Conway E.M., Bach R. et al.//Thromb. Res.—1989.—Vol. 56.—P. 425—430.
6. Friesen C., Fulda S., Debatin K.M.//Leukemia.—1997.—Vol. 11.—P.1833—1841.
7. Iijima N., Miyamura K., Ito T., Tanimoto M., Sobue R., Saito H.//Blood.—1997.—Vol. 90.— P.4901—4909.

Поступила 17.07.98

REVEALING OF HEMOCOAGULATIVE ACTIVITY OF LEUKEMIA CELLS IN ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA AND CHRONIC MYELOLEUKEMIA

D. M. Zubairov, I.A. Andrushko, L.D. Zubairova, G.Yu. Svintenok, A.R. Akhmadeeva, V.N. Grigoriev, Z.M. Nekhoroshkova

Summary

Peripheral blood and punctates taken in 13 primary patients, 6 of which had acute myeloblastic leukemia and 7 — chronic myeloleukemia are studied. The peripheral blood in 3 healthy volunteers is studied for control. The method of revealing the tissue factor activity in blood cells of patients with leukemia is suggested. Previously described expression of the tissue factor by myeloblasts of patients with acute myeloblastic leukemia in peripheral blood as well as in bone marrow punctates is confirmed. It is shown that in patients with chronic myeloleukemia expression of the tissue factor activity is carried out by myeloblasts in peripheral blood as well as in bone marrow punctates. The results contradict the conception maintaining the principal impossibility of forming principal the tissue factor by blood cells. The development of disseminated intravascular blood coagulation syndrome and hemophilia under the influence of the tissue factor in leukocytes is possible not only in acute myeloblastic leukemia but in chronic myeloleukemia.

ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС ГЛИКИРОВАНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

О.Л. Кулагин

Кафедра фармакологии (зав. — проф. А.А. Лебедев) Самарского государственного медицинского университета

При диагностике сахарного диабета наиболее часто определяют гликемию натощак и глюкозу в моче. Но эти исследования дают информацию о гликемии, имевшей место в момент исследования или в последние 5—6 часов (глюкоза в моче). Для назначения же пролонгированных форм инсулина требуется информация о периоде гликемии, равном дням и неделям. Для этого важное диагностическое значение имеет определение содержания фруктозамина.

Термином “фруктозамин” в клинике обозначают сумму гликированных белков сыворотки крови. Гликирование происходит обычно в результате неферментативной реакции, хотя нельзя исключить и ферментативное гликозилирование. Гликирование идет не только в крови, но и в тканях. В начале скорость гликирования и синтеза новых продуктов равна скорости их диссоциации (образуются основания Шиффа), на второй стадии образуются стабильные продукты гликирования (продукты Амадори). Для гликирования важны не только длительность гипергликемии, но и доступность аминокруппы белка. Формирование конечных продуктов гликирования изменяет структуру белка и является процессом, нарушающим структуру белков тканей, клеточные мембраны, структуру и функции клеток. По-видимому, эти изменения лежат в основе развития микроангиопатий, дисфункции почек, нервной системы.

Целью нашей работы являлась разработка способа скрининговой оценки средств, препятствующих гликированию и применение для этого ряда веществ, которые показали себя активными препаратами в опытах *in vitro*. В последующем эти препараты были исследованы в опытах на животных с экспериментальным аллоксановым диабетом.

Реакция неферментативного гликирования проводилась в опытах *in vitro* при температуре +37°C. Для гликирования был выбран 5% раствор сывороточного альбумина человека, в который добавляли глюкозу в концентрации 40 мМ и азид натрия (0,02%) для предотвращения развития микроорганизмов в среде. Уровень фруктозамина определяли в среде до начала инкубации, на 4 и 7-й дни. Результаты этих опытов были контрольными и сравнивались с таковыми при исследовании ряда фармакологических средств, добавленных в среду в концентрации 10⁻³М. Такая стандартная концентрация была выбрана потому, что в организме она вполне вероятна и в то же время достаточно велика, чтобы не пропустить вещество, обладающее реальным эффектом.

Уровень фруктозамина определяли фотометрическим методом с тетразолием нитросиним при рН 10,3. Контролем служил полностью гликированный сывороточный альбумин человека, в микролях которого и оценивалось образование фруктозамина в испытуемой пробе.

Было изучено действие средств, которые *in vitro* оказывали эффект, на способность понижать уровень гликированности белков при аллоксановом диабете у крыс. Для этого у белых крыс массой 180—210 г вызывали диабет I типа путем внутрибрюшинного введения тетрагидрата аллоксана в дозе 80 мг/кг. После месячного перерыва из подъязычной вены крыс брали кровь и анализировали ее на содержание глюкозы и фруктозамина. Предполагалось, что уровни глюкозы и фруктозамина за это время стабилизируются. После этого крыс наблюдали еще в течение месяца, по окончании которого у них вторично забирали кровь и анализировали ее на содержание глюкозы и фруктозамина.

Влияние синтетических противодиабетических средств на процессы гликирования сывороточного альбумина человека при 37° С (в мкМ/л)

Дни инкубации	Альбумин, глюкоза	Глиформин (метформин), глюкоза, альбумин	Гликлазид (диабетон), глюкоза, альбумин	Гликовидон (глюренорм), глюкоза, альбумин	Глибенкламид (манинил), глюкоза, альбумин
Перед инкубацией	12,37±0,87	12,37±0,87	12,37±0,87	12,37±0,87	12,37±0,87
4-й день	45,5±12,51	32,7±1,18	31,2±3,34	6,2±0,93	24,7±1,41
Р		< 0,02	< 0,01	< 0,001	< 0,001
7-й день	80,1±3,4	70,8±4,07	66,9±5,06	13,6±1,18	71,4±3,48
Р		> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05
21-й день	206,5±28,1	—	—	220,6±6,6	—
Р				> 0,05	

Другие группы крыс в течение второго месяца получали перорально фармакологические препараты, результаты применения которых оценивали по уровню глюкозы и фруктозамина также в конце второго месяца.

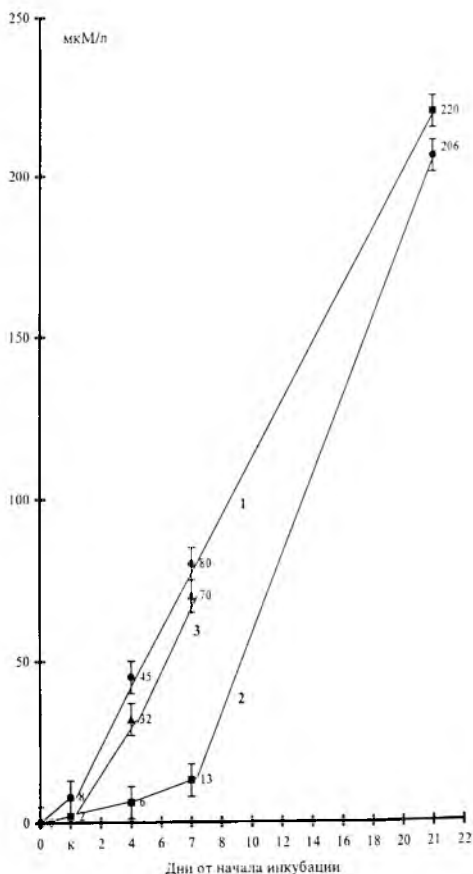
В табл. 1 показано увеличение уровня фруктозамина в среде инкубации при 37°С и концентрации глюкозы 40 мМ, а также влияние на этот процесс добавления в инкубационную среду метформина, диабетона, глюренорма, манинила.

Из табл. 1 следует, что инкубация глюкозы с белком вызывает высоко достоверное увеличение содержания фруктозамина в среде. До инкубации в среде также определяли небольшой уровень вещества, напоминающего фруктозамин, — формазана. Этот факт хорошо известен как результат реакции тетразолия нитросинего с белком. Контрольное гликирование свидетельствует о постоянном нарастании концентрации фруктозамина в среде. В конечном итоге его концентрация на 21-й день превышала исходный уровень в 16,7 раза. Различие было высокодостоверным как по сравнению с негликированным белком, так и между каждой из исследованных проб.

В этой же таблице показано влияние на процесс гликирования ряда синтетических противодиабетических средств по сравнению с соответствующим уровнем контрольной пробы. Метформин, диабетон, глюренорм и манинил на 4-й день инкубации статистически достоверно снижали образование фруктозамина, особенно глюренорм: 6,2±0,93 — в опыте по сравнению с 45,5±12,5 — в контроле (P<0,001). На 7-й день различие было замечено только для глюренорма, который продолжал уменьшать образо-

вание фруктозамина в отличие от остальных веществ. На 21-й день инкубации глюренорм не выявлял способности снижать образование фруктозамина. На рис. 1 показана интенсивность гликирования сывороточного альбумина человека глюкозой в контроле, при инкубации с глюренормом и метформином.

Таким образом, синтетические противодиабетические средства заметно



Интенсивность гликированного сывороточного альбумина человека в мкМ/л с глюкозой в контроле (1), при инкубации с глюренормом (2), при инкубации с метформином (3).

снижали образование фруктозамина только в ранние сроки инкубации, большинство веществ — на 4-й день, глюренорм — до 7-го дня в условиях “жесткого” гликирования.

Нами была изучена реакция гликирования при + 1—2°C. Заметное увеличение уровня фруктозамина отмечалось лишь на 16 и 30-й дни инкубации при этой низкой температуре. При этой температуре синтетические противодиабетические средства снижали на 40—50% уровень фруктозамина в среде независимо от срока инкубации. Иными словами, при более мягких условиях гликирования эффект препаратов становился более длительным и выраженным.

В серии опытов на крысах с аллоксановым диабетом мы изучали влияние синтетических противодиабетических средств при их длительном (в течение месяца) применении. Дело в том, что эти опыты могли иметь значение при стабильно повышенном в течение длительного времени уровне глюкозы в крови, так как его снижение в течение месяца само по себе могло уменьшить уровень гликированности белков.

Нами были проведены опыты на здоровых крысах. Уровень глюкозы в группе 9 интактных крыс был равен $3,37 \pm 0,19$ мМ/л, а уровень фруктозамина — $3,98 \pm 1,05$ мкМ полностью гликированного сывороточного альбумина человека.

Таблица 2

Влияние синтетических противодиабетических средств на уровень фруктозамина у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом ($M \pm m$)

Вещества, вводимые крысам с аллоксановым диабетом в течение месяца, доза	Углеводы в крови	До начала введения препарата	Через месяц после введения препарата
Глибенкламид (манинил), 0,35 мг/кг/сут	глюкоза (мМ/л)	$7,56 \pm 0,28$	$7,87 \pm 0,95$ P>0,05
	фруктозамин (мкМ/л)	$15,25 \pm 0,79$	$10,99 \pm 1,74$ P<0,01
Глиформин (метформин) 30 мг/кг/сут	глюкоза (мМ/л)	$6,93 \pm 0,31$	$7,49 \pm 0,51$ P>0,05
	фруктозамин (мкМ/л)	$20,29 \pm 2,5$	$12,63 \pm 1,36$ P<0,02
Гликвидон (глюренорм) 2 мг/кг/сут	глюкоза (мМ/л)	$8,69 \pm 1,09$	$8,10 \pm 1,14$ P>0,05
	фруктозамин (мкМ/л)	$16,08 \pm 2,01$	$10,02 \pm 1,37$ P<0,02

В табл. 2 приведены результаты опытов на крысах с аллоксановым диабетом. Во всех группах мы наблюдали повышение среднего уровня глюкозы в крови в 2,0—2,5 раза, а также фруктозамина в 3—5 раз через месяц после введения аллоксана. После месячного введения манинила, метформина, глюренорма отмечено, что уровень глюкозы в крови ни в одной из групп не изменился статистически достоверно, и средние его величины были близки друг к другу, что и понятно, так как у крыс нами был воспроизведен I тип диабета. Однако уровень фруктозамина был везде ниже на 25—30% по сравнению с контролем. Эти данные подтверждают возможность непосредственного влияния синтетических противодиабетических средств на процесс гликирования независимо от уровня глюкозы в крови. Наши результаты соответствуют данным [2], полученным в аналогичных опытах для одного из синтетических противодиабетических средств — букарбана.

Механизм описанного эффекта синтетических противодиабетических средств заслуживает внимания прежде всего потому, что показывает возможность уменьшать гликирование белков в крови. Длительное и значительное повышение концентрации глюкозы в крови сопровождается гликированием белков не только крови, но и тканей и ведет к конформационным изменениям белковых молекул. Нами, по данным флуоресцентного анализа [1], было показано, что гликирование вызывает изменение конформации белковых молекул. Известно также, что при гликировании между молекулами белка образуются дополнительные связи, которые еще более изменяют функции белковой молекулы [7, 10]. Поэтому при уменьшении гликирования наблюдается менее быстрое развитие осложнений диабета (микрангиопатии, нейропатии, нефропатии). Одним из первых исследованных с этой целью соединений был аминоксантидин [3, 4, 9]. Весьма вероятно, что синтетические противодиабетические средства могут составить второй класс таких соединений. Их аминоксантидинной группой конкурирует аминоксантидиновой группой лизина за соединение с молекулой глюкозы или фруктозы, что уменьшает гликирование белка.

Однако возможен и второй вариант их действия — изменение конформации белковой молекулы, которая делает аминогруппу лизина менее доступной для альдегидной группы сахара, что препятствует гликированию. Результаты данной работы, во-первых, показывают еще один эффект синтетических противодиабетических средств и тем самым расширяют понимание механизма их действия. Во-вторых, они показывают перспективность поиска в данной группе средств, обладающих более сильным эффектом на процесс гликирования белков.

ВЫВОДЫ

1. Синтетические противодиабетические средства (глиформин, гликлазид, гликвидон, глибенкламид) обладают способностью в опытах *in vitro* уменьшать процесс гликирования при инкубации высоких концентраций глюкозы с сывороточным альбумином человека.

2. При более мягком режиме гликирования эффект препаратов становится более длительным и выраженным.

3. При инкубации в жестком режиме, когда гликирование происходит в 4—6 раз более интенсивно, эффект угнетения гликирования для большинства препаратов, кроме гликвидона, не отмечается.

4. При введении в течение месяца крысам с аллоксановым диабетом глиформина, гликвидона и глибенкламида наблюдается снижение уровня гликованности белков при неизменной концентрации глюкозы.

1. Кулагин О.Л., Булатова М.В. Тезисы докладов VI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1999.

2. Лебедева Е.А.//Экспер. и клин. фармакол. — 1966. — № 5. — С. 40—42.

3. Bhatt Z., Terlesky J., Manjila B. Diabetes. Abst/Book 56-th annual Meeting and Scientific Session, 130A-130A (1996).

4. Browill M., Vlassara H., et al.//Science. — 1966. — Vol. 232. — P. 1629—1631.

5. Katsuno K., Kobayashi M., Baba Y. Abst. European assoc. for the study of diabetes. — Vienna, A138-A138 (1996).

6. Obayashi H., Nakano K., Shigato H.//Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 492.

7. Ramanakoppa H., Nagaraj N., Shipanova J., Faust F.M. Diabetes. Abst. book 56-th Annual Meeting and Scientific Session. (1996).

8. Tumiya Sato, K. Katsuno et al. Diabetes. Abst. Book 56-th Annual Meeting and Scientific Session. (1996).

9. Yousset S., Soulis T., Cooper M.E. Abst. European assoc. for the study of diabetes. — P.23—P.23 (1996).

10. Vasan S., Netram N., Zhang X. Diabetes. Abst. book 56-th Annual Meeting and Scientific Session, 72A-72A (1996).

11. Vlassara H., Bownlee M., Cerami A.//J. Exp. Med. — 1984. — Vol. 60. — P. 197—207.

Поступила 10.02.00.

EFFECT OF SYNTHETIC ANTIDIABETIC AGENTS ON THE SERUM ALBUMIN GLYCATION PROCESS

O.L. Kulagin

Summary

Synthetic antidiabetic agents (glyphormin, glyclaside, glycidone, glybenclamide) in incubation of high concentrations of glucose with human serum albumin in experiments *in vitro* can diminish glycation process. In mild glycation regime the effect of agents becomes more prolonged and pronounced. The protein glycation leveled in constant glucose concentration in rats with alloxan induced diabetes decreases while injecting them with glyphormin, glycidone and glybenclamide during a month.

ВЛИЯНИЕ ХЛОДИТАНА НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

А.А. Батинов, Е.Г. Бутолин

*Кафедра биохимии (зав. — проф. Е.Г. Бутолин)
Ижевской государственной медицинской академии*

Содержание гликозаминогликанов (ГАГ) при сахарном диабете вызывает большой интерес со стороны практических врачей не только как показатель тяжести патологического процесса, но и как один из возможных критериев прогнозирования осложнений при данном заболевании. Защитное действие ГАГ на соединительную ткань доказано многими авторами [2, 8]. Сульфатированные и несulfатированные ГАГ различаются не только по строению, но и по характеру связи с белком, устойчивости структуры, выполняемой функции и преобладанию в тканях. В моче больных сахарным диабетом происходит значительное увеличение концентрации сульфатированных ГАГ по сравнению с контролем [4]. Избыток глюкокортикоидных гормонов в крови оказывает катаболическое действие на метаболизм биополимеров соединительной ткани [1]. Влияние глюкокортикоидов на изменение метаболизма ГАГ при аллоксановом диабете позволяют выяснить опыты с применением блокатора синтеза гормонов коры надпочечников α , β -ДДД [2-(хлорфенил)-2-(4-хлорфенил)-1-]-1 дихлорэтана (хлодитана), вызывающего некроз фасцикулярной и ретикулярной зоны коры надпочечников [6].

Целью исследования являлось изучение динамики содержания суммарных ГАГ и их фракций в крови и печени подопытных животных при аллоксановом сахарном диабете на фоне дефицита глюкокортикоидных гормонов, вызванного хлодитаном.

Изучали содержание суммарных, сульфатированных и несulfатированных ГАГ в крови и печени взрослых беспородных крыс-самцов массой 170—200 г, страдающих аллоксановым диабетом. Экспериментально диабет был вызван однократным подкожным введением аллоксана тригидрата в дозе 170 мг/кг массы тела животного [3]. Возникновение инсулинзависимого сахарного диабета контролировалось по увеличению концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина на протяжении всего эксперимента.

На этом фоне вводили хлодитан подкожно ежедневно в дозе 50 мг/кг массы

тела [6]. Исследования биохимических показателей производили на 5, 10, 20, 30 и 60-й дни эксперимента. Контрольную группу составили интактные животные, находящиеся на обычном режиме вивария, и крысы, которым подкожно был введен физиологический раствор.

Суммарные ГАГ исследовали индикацией карбазолом [5]. Сульфатированные ГАГ определяли по методу E. Gold [7], адаптированному к плазме крови собственными исследованиями, с использованием красителя альцианового синего 8GX (SIGMA). Фракционирование сульфатированных и несulfатированных ГАГ посерийно проводили на колонке (1×40 см) с хлоридной формой Дауэкс 40 меш. [9].

Содержание и динамика исследуемых показателей как в крови, так и в печени при аллоксановом диабете представлены в табл. 1 и 2. Количество общих ГАГ повышалось до 20-го дня эксперимента с $23,3 \pm 0,7$ до $40,7 \pm 1,2$ ммоль/л ($P < 0,001$), а затем имело тенденцию к постепенному снижению. К 60-му дню показатели подопытной и контрольной групп животных практически не различались.

При введении хлодитана суммарные ГАГ в крови животных достигали максимального значения к 10-му дню, при этом они были выше контрольных показателей на 18% ($P < 0,05$). С 30-го дня и до конца эксперимента достоверных различий между показателями подопытной и контрольной групп не наблюдалось (табл. 3).

В печени содержание общих ГАГ возрастало постепенно до 20-го дня опыта с $30,8 \pm 0,6$ до $55,4 \pm 1,2$ ммоль/кг ($P < 0,001$). К 60-му дню наблюдения достоверных изменений в анализируемых показателях не отмечалось (табл. 4).

Во всех случаях при изменении концентрации суммарных ГАГ нарушался баланс между их фракциями. При этом значительные изменения наблюдались во фракции сульфатированных ГАГ, которые были достоверно выше контрольных значений. В экспериментах с введением хлодитана разница между соотношением сульфатированных и несulfатированных ГАГ оказалась не

Содержание суммарных, сульфатированных и несulfатированных форм гликозаминогликанов в крови крыс при аллоксановом диабете ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=8)	Подопытная группа (n=8)				
		дни эксперимента				
		5-й	10-й	20-й	30-й	60-й
Суммарные ГАГ, ммоль/л	23,3±0,7	32,6±1,6	32,1±1,4	40,7±1,2	30,2±1,0	25,6±0,9
Р		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	> 0,05
Разница в %		+40	+38	+75	+30	+10
Сульфатированные ГАГ, ммоль/л	21,7±0,7	28,8±1,2	27,9±0,9	37,2±2,6	27,4±0,5	22,7±0,4
Р		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05
Разница в %		+33	+29	+71	+26	+5
Несульфатированные ГАГ, ммоль/л	2,4±0,3	2,8±0,1	2,9±0,3	3,5±0,15	3,0±0,3	2,6±0,1
Р		> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05
Разница в %		+17	+21	+46	+25	+8

Таблица 2

Содержание суммарных, сульфатированных и несulfатированных форм гликозаминогликанов в печени крыс при аллоксановом диабете ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=8)	Подопытная группа (n=8)				
		дни эксперимента				
		5-й	10-й	20-й	30-й	60-й
Суммарные ГАГ, ммоль/кг	30,8±0,6	40,0±0,7	41,6±0,3	55,4±1,2	41,0±0,9	32,0±1,9
Р		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05
Разница в %		+30	+35	+80	+33	+4
Сульфатированные ГАГ, ммоль/кг	24,7±0,8	31,6±1,2	32,6±0,7	46,4±1,4	33,8±0,9	25,9±0,7
Р		< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,01	> 0,05
Разница в %		+28	+32	+88	+37	+5
Несульфатированные ГАГ, ммоль/кг	5,3±0,2	5,9±0,1	6,2±0,2	7,2±0,6	7,1±0,3	5,4±0,1
Р		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	> 0,05
Разница в %		+12	+17	+35	+34	+2

столь значительна, как при изолированном применении блокатора синтеза глюкокортикоидов.

Изменения в содержании ГАГ в крови и печени крыс при сочетании аллоксанового диабета с введением хлодитана носили неодинаковый характер. Так, если в крови максимальное содержание суммарных ГАГ отмечалось на 10-й день, то в гомогенате ткани печени максимум их концентрации приходился на 30-й день. Повышение содержания ГАГ при аллоксановом диабете большей частью происходило за счет сульфатированных, или кислых, фракций, которые в крови повышались к 20-му дню на 71% ($P < 0,001$), в печени — на 88% ($P < 0,001$), уровень несulfатированных ГАГ в эти же сроки повышался соответственно на 46% ($P < 0,01$) и 35% ($P < 0,05$) (табл. 1, 2). Системное введение хлодитана подопытным животным при аллоксановом диабете вызывало относительную нормализацию содержания суммарных ГАГ в крови на 20-й день, при этом повышение уровня сульфатированных ГАГ было выражено менее значительно, чем в экспериментах с изолированным введени-

ем аллоксана. В этих условиях хлодитан как блокатор синтеза глюкокортикоидных гормонов, для которых соединительная ткань и ее биополимеры являются одной из главных эффекторных тканей, препятствовал метаболическим сдвигам в обмене ГАГ и их фракций.

В паренхиме печени влияние хлодитана на изменение концентрации ГАГ носило несколько иной характер. Так, если суммарные ГАГ при аллоксановом диабете повышались до 55,4±1,2 ммоль/кг ($P < 0,001$) к 20-му дню, то введение хлодитана вызывало увеличение их содержания до 52,3±0,8 ммоль/кг ($P < 0,001$) к 30-му дню эксперимента.

Полученные в ходе эксперимента результаты расширяют имеющиеся представления о сдвигах в обмене ГАГ в печени и крови при аллоксановом диабете. С учетом того, что введение хлодитана ослабляет эффект "накопления" ГАГ в ткани печени, полученные данные могут быть использованы с целью разработки методов коррекции их метаболизма при патологических процессах в соединительной ткани.

Содержание суммарных, сульфатированных и несulfатированных форм гликозаминогликанов в крови крыс при аллоксановом диабете и введении хлодитана ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=8)	Подопытная группа (n=8)				
		дни эксперимента				
		5-й	10-й	20-й	30-й	60-й
Суммарные ГАГ, ммоль/л	23,3±0,7	25,6±0,8	27,5±0,5	25,4±0,9	23,2±1,1	23,5±0,6
Р		< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Разница в %		+10	+18	+9	+0	+0
Сульфатированные ГАГ, ммоль/л	21,7±0,7	23,4±1,4	24,5±0,4	22,6±1,1	21,3±0,8	22,1±0,3
Р		> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Разница в %		+8	+13	+4	+0	+0
Несульфатированные ГАГ, ммоль/л	2,4±0,3	3,3±0,2	3,8±0,4	3,0±0,2	2,3±0,5	2,6±0,2
Р		< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Разница в %		+38	+58	+25	+0	+0

Таблица 4

Содержание суммарных, сульфатированных и несulfатированных форм гликозаминогликанов в печени крыс при аллоксановом диабете и введении хлодитана ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=8)	Подопытная группа (n=8)				
		дни эксперимента				
		5-й	10-й	20-й	30-й	60-й
Суммарные ГАГ, ммоль/кг	30,8±0,6	33,3±0,5	47,7±0,7	49,9±1,1	52,3±0,8	33,0±0,7
Р		< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05
Разница в %		+8	+55	+62	+70	+7
Сульфатированные ГАГ, ммоль/кг	24,7±0,8	29,4±0,6	41,0±1,1	43,6±0,8	44,7±1,2	28,2±0,5
Р		< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05
Разница в %		+19	+66	+77	+81	+14
Несульфатированные ГАГ, ммоль/кг	5,3±0,2	5,5±0,2	7,2±0,5	7,6±0,4	7,5±0,7	5,9±0,5
Р		> 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,05	> 0,05
Разница в %		+4	+36	+43	+42	+11

ВЫВОДЫ

1. Гипоглюкокортикоидемия, вызванная системным введением хлодитана, способствует нормализации содержания гликозаминогликанов в крови крыс с аллоксановым диабетом.

2. Увеличение концентрации суммарных ГАГ в ткани печени крыс с аллоксановым диабетом на 30-й день происходит за счет накопления.

3. Определение содержания сульфатированных гликозаминогликанов можно использовать для распознавания нарушения обменных процессов в соединительнотканном матриксе при аллоксановом диабете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутолин Е.Г., Исакова Л.С. Тезисы докладов IV Всесоюзной конференции "Эндокринная система организма и вредные факторы окружающей среды". — Л., 1991.
2. Дыгай А.М., Шахов В.П. // Пат. физиол. и эксп. тер. — 1989. — № 1. — С. 60—62.
3. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 4. — С. 65—68.
4. Пауль Г.А., Русова Т.В. // Клин. диагн. — 1995. — № 2. — С. 13—15.

5. Шараев П.Н., Пищиков В.Н. и др. // Лаб. дело. — 1987. — № 5. — С. 330—332.

6. Шейбер В. Патофизиология желез внутренней секреции. — Прага, 1987.

7. Gold E.W. // Biochim. biophys. Acta. — 1981. — Vol. 673. — P. 408—415.

8. Pieper G.M., Jordan M. et al. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 1106—1113.

9. Schiller S., Slover G., Doremann A. // J. Biol. Chem. — 1961. — Vol. 673. — P. 408—415.

Поступила 25.12.99.

EFFECT OF CHLODITANE ON THE CONTENT OF GLYCOSAMINOGLYKANES IN BLOOD AND LIVER OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES

A.A. Batinov, E.G. Butolin

S u m m a r y

Hypogluco corticoidemia caused by systemic injection of chloditane {[2(chlorphenil)-2-(4-chlorphenil)-1]-1 dichlorethane} promotes normalizing the content of glycosaminoglykanes in blood of rats with alloxan diabetes. The increase of concentration of the total glycosaminoglykanes in liver tissue of these rats on the 30th day occurs as a result of their accumulation. The determination of the content of sulphatized glycosaminoglykanes can be used to reveal the metabolic disorders in the connective matrix in alloxan diabetes.

О МЕХАНИЗМЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ, ИНДУЦИРОВАННОЙ НИТРАТОМ СВИНЦА

И.Х. Валеева, А.А. Гумерова, А.П. Киясов

*Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав. — доц. А.П. Киясов)
Казанского государственного медицинского университета*

У взрослых млекопитающих клетки печени не пролиферируют, пребывая в состоянии покоя — Go фазе клеточного цикла [8]. В то же время почти любое повреждение паренхимы, которое может быть вызвано вирусами, токсинами, ишемией или травмой инициирует пролиферативную активность гепатоцитов. Пролиферация гепатоцитов без сопутствующего некроза клеток паренхимы может быть индуцирована рядом химических агентов. Такие вещества называют прямыми митогенами, к ним относят пролифераторы перекисом [14], этилена дибромид [19], циклоспорин [], нитрат свинца [11, 12]. Несмотря на то что нитрат свинца считают прямым митогеном, свинец является политропным ядом, поражающим все органы и системы организма. Основным местом депонирования свинца служат кости и печень, а экскреция его из организма осуществляется через желчь [15].

В ранних исследованиях “прямого митогенного” действия нитрата свинца на паренхиму печени были изучены лишь морфологические критерии, отражающие степень повреждения гепатоцитов [11]. Используемые методы не позволяли выявить альтерацию паренхимы, поскольку было отмечено лишь отсутствие некрозов и сопутствующего им воспаления. Однако некроз — это крайняя степень повреждения, характеризующаяся гибелью клеток, а альтерация, которая может иметь место, часто не выражается в грубых нарушениях морфологии. Такого рода повреждения без явных морфологических изменений можно выявить при помощи биохимических методов исследования, в частности при изучении перекисного окисления липидов (ПОЛ) биологических мембран. Установлено, что изменение интенсивности процессов свободно-радикального окисления липидов в первую очередь меняет структуру биологических мембран и приводит к нарушению функциональной активности клеток [6]. Исследование ПОЛ позволяет выявлять начальные стадии цитолиза —

следствия нарушения структуры клеточных мембран.

Целью настоящей работы было изучение влияния нитрата свинца, введенного в “митогенной дозе” крысам, на ПОЛ и другие биохимические показатели крови и ткани печени, которые позволяют оценить альтерацию гепатоцитов.

Эксперименты проводили на белых беспородных подопытных крысах-самцах массой около 200 г. Нитрат свинца растворяли в воде для инъекций и вводили однократно в хвостовую вену из расчета 100 мкМ на кг массы животного. Контрольным животным вводили соответствующий объем растворителя. Крыс умерщвляли под эфирным наркозом декапитацией через 1, 2, 4, 24, 48 часов после инъекции нитрата свинца или воды. В каждой группе было не менее пяти животных.

В ткани печени в качестве промежуточных продуктов ПОЛ определяли диеновые конъюгаты, а как один из конечных продуктов — малоновый диальдегид [7]. В сыворотке крови и в гомогенатах печени исследовали активность ферментов: аланин- и аспартатаминотрансфераз [6], холинэстеразы [16]. Содержание общего белка плазмы крови определяли на рефрактометре, белковые фракции — методом электрофореза на бумаге [6]. В ткани печени изучали содержание гликогена [4]. Статистическую обработку производили по методу Е.В. Монцевичюте — Эрингене [5].

Для проведения иммуногистохимических реакций использовали коммерческие антитела фирмы ДАКО (Denmark). Пролиферативные процессы изучали с помощью моноклональных антител к ядерному антигену пролиферирующих клеток PCNA, клон PC10, стрептавидин-биотиновым методом [3].

Экспрессия ядерного антигена пролиферирующих клеток. Изучение морфологической картины печени после введения нитрата свинца не выявило явных некрозов гепатоцитов. Результаты исследования пролиферации гепатоцитов,

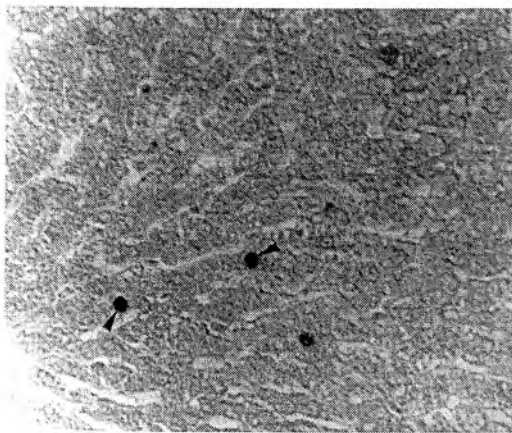
Изменение биохимических показателей при введении нитрата свинца, %

Показатели	Печень						Кровь				
	сроки (часы)						сроки (часы)				
	К	1	2	4	24	48	К	1	2	4	24
Диеновые конъюгаты	100	110	123	139	145	171					
Малоновый диальдегид	100	89	102	111	164	168					
АлАт	100	115	118	118	119	115	100	89	105	102	92
АсАт	100	112	121	126	113	117	100	100	99	104	113
ХЭ	100	78	82	76	77	78	100	152	124	123	164
Гликоген	100	43	75	79	115	100					

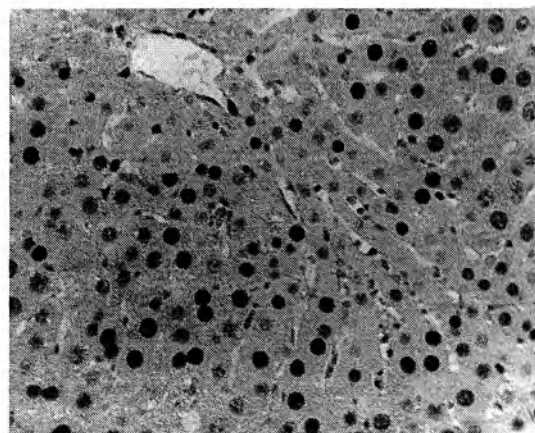
индуцированной однократным введением нитрата свинца в дозе 100 мкМ/кг, в целом совпадают с данными, полученными Колумбано [11]. При окрашивании печени контрольных животных антителами к PCNA была отмечена минимальная пролиферативная активность. В дольках печени наблюдали лишь единичные позитивно окрашенные гепатоциты (рис. 1а). Такая же картина прослеживалась и через 24 часа после инъекции нитрата свинца. Через 48 часов ядра подавляющего большинства гепатоцитов окрашивались антителами к PCNA (рис. 1б). Наибольшее количество пролиферирующих гепатоцитов было отмечено в перипортальных областях.

48 часов ($P < 0,01$). По-видимому, это происходит вследствие того, что свинец угнетает образование цитохрома P-450-гемопротеида, действующего в микросомах печени и непосредственно участвующего в неспецифической системе окисления различных ядов [10]. Также имеются указания на то, что ионы свинца могут вызывать усиление ПОЛ за счет истощения глутатиона и протеинсвязывающих сульфгидрильных групп [19].

Активность трансаминаз. Результаты наших экспериментов не выявили закономерных изменений активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови (табл. 1). Однако в ткани печени активность как АлАТ, так и асАТ (табл. 1) была замет-



а



б

Рис. 1. Срезы печени крысы, окрашенные антителами к PCNA.

а — печень контрольной крысы — единичный пролиферирующий гепатоцит (стрелка);

б — через 48 часов после введения нитрата свинца — пролиферирующие ядра большинства гепатоцитов; $\times 200$.

Перекисное окисление липидов. При введении нитрата свинца было установлено повышенное образование как промежуточных, так и конечных продуктов ПОЛ (табл. 1). Максимальный уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в печени был отмечен через

но повышена на всех сроках исследования ($P < 0,01$).

Активность холинэстеразы. В наших опытах отмечено понижение активности холинэстеразы в ткани печени (табл. 1), что может быть связано с угнетением синтетических процессов при свинцовой интоксикации.

Содержание белка и белковых фракций при введении нитрата свинца, г/100 мл

Сроки (часы)	Показатели							
	общий белок	альбумины	α_1 -глобулины	α_2 -глобулины	β -глобулины	γ -глобулины	глобулины	глоб./альбум.
К	7,19	3,42	0,66	0,83	1,25	1,03	3,77	1,01
1	7,60	2,67	0,79	1,08	1,65	1,38	4,90	1,84
2	6,94	3,03	0,76	0,85	1,18	1,47	4,26	1,41
24	6,70	2,94	0,74	0,94	1,25	1,16	4,09	1,39

В сыворотке крови было отмечено достоверное увеличение активности холинэстеразы на 2-е сутки после введения нитрата свинца ($P < 0,01$), объясняемое, вероятно, повышенным выходом фермента в кровь через поврежденные мембраны гепатоцитов (табл. 1).

Содержание гликогена. При определении содержания гликогена в печени мы обнаружили резкое его снижение (на 57%) через час после введения нитрата свинца ($P < 0,01$). Однако через 24 часа оно повысилось на 15% по сравнению с аналогичным показателем у контрольных животных, а через 48 часов возвратилось к исходным цифрам (табл. 1). Возможно, резкое снижение содержания гликогена в печени сразу после введения препарата связано с нарушением гликогенсинтезирующей функции печени, а быстрое восстановление свидетельствует о легкой степени повреждения гепатоцитов, которое при острой свинцовой интоксикации сопровождается повышенным накоплением гранул гликогена [9].

Показатели белкового обмена. При определении содержания общего белка и белковых фракций (табл. 2) было отмечено незначительное снижение содержания общего белка и уровня альбуминов в сыворотке крови.

Таким образом, даже "митогенная доза" нитрата свинца вызывает повреждение паренхимы печени за счет усиления процессов перекисного окисления липидов и изменение других биохимических показателей, отражающих состояние и функцию органа. По этой причине он не может быть отнесен к группе прямых митогенов, ибо любая пролиферация гепатоцитов, индуцированная их повреждением (независимо от его выраженности), является ничем иным как регенерацией, а не прямой гиперплазией, вызываемой пролифераторами.

Авторы благодарят С.Н. Савельеву за техническую помощь.

Работа поддана грантом АНТ (фонд НИОКР) № 03-17/98-Г/03.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов Г.П., Иванович Е., Запryanов З.//Гиг. труда — 1978. № 5. — С. 54—56.
2. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н., Поспущиль Ю.А.//Арх. патол. — 1997. — № 1. — С. 9—12.
3. Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека (Руководство для врачей-морфологов)./Под ред. С.В. Петрова и А.П. Киясова. — Казань, 1998.
4. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)./Под ред. Л. Прохоровой. — Л., 1982.
5. Монцевичюте-Эрингене Е.В. //Патол. физиол. и экспер. тер. — 1964. — № 1. — С. 71—78.
6. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. — М., 1969.
7. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии. — М., 1977.
8. Урываева И.В.//Бюлл. экспер. биол. и мед. — 1997. — № 10. — С. 364—368.
9. Харченко Т.И., Носова Л.И. и др. Морфология некоторых органов и тканей человека и млекопитающих. — Симферополь, 1986.
10. Alvares A.P.//J. Exp. Med. — 1972. — 135. — P. 1406—1409.
11. Columbano A., Ledda G.M., Sirigu P. et al.//Am. J. Pathol. 1983. — Vol. 110. — P. 83—88.
12. Columbano A., Ledda-Columbano G.M., Coni P.P. et al.//Lab. Invest. — 1985. — Vol. 52. — P. 670—675.
13. Hestrin S.//J. Biol. chem. — 1949. — Vol. 180. — P. 279.
14. Levine W.G., Ord M.G., Stocken L.A.//Biochem. Pharmacol. — 1977. — Vol. 26. — P. 279—283.
15. Linder M.C.//Seminars in Liver Disease. — 1984. — Vol. 4. — P. 164—276.
16. Masuhara M., Ogasawara H., Katyal S.L. et al.//Carcinogenesis. — 1993. — Vol. 14. — P. 1579—1584.
17. Nachtomi E., Farber E.//Lab. Invest. — 1978. — Vol. 38. — P. 279—283.
18. Stohs S.J., Bagchi D.//Free Radic. Biol. Med. — 1995. — Vol. 18. — P. 321—336.

Поступила 24.11.98.

ON THE MECHANISM OF HEPATOCYTE PROLIFERATION INDUCED BY LEAD NITRATE

I.Kh. Valeeva, A.A. Gumerova, A.P. Kiyasov

S u m m a r y

Lead nitrate causes hepatocyte damage because of increasing the formation of intermediate and final products of lipids peroxide oxidation of cellular membranes by 71% and 68%, respectively. Furthermore, lead nitrate causes the increase of activity of transaminases in liver tissue, influences the protein metabolism indices, the content protein metabolism indices, the content of cholinesterase and glycogen in blood serum and liver tissue and hence can not be considered as direct mitogen.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

*И.С. Малков, Р.Ш. Шаймарданов, В.Н. Коробков, И.Ф. Шарафисламов,
И.Н. Байдина, Л.А. Талалин*

*Кафедра общей и неотложной хирургии (зав. — доц. Р.Ш. Шаймарданов) Казанской
государственной медицинской академии последипломного образования*

Эндогенная интоксикация при перитоните является ведущим фактором патогенеза и клиники его наиболее тяжелых форм. Развитие полиорганной недостаточности как результата проникновения разнообразных токсинов в органы-мишени сопровождается высокой летальностью, достигающей в ряде случаев критических цифр 75—100% [5].

Диагностика выраженности эндогенной интоксикации в неотложной хирургии представляет собой сложную задачу и требует комплексного подхода. Для этого широко используют, наряду с оценкой ее клинических проявлений, лабораторные критерии, в частности различные индексы (индекс ядерного сдвига, лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу, Островскому, Химич, лимфоцитарный индекс интоксикации и пр.). Наибольшей специфичностью к острому воспалительному процессу обладает лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Его рассчитывают по формуле, предложенной Я.Я. Кальф-Калифом [3]:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \text{ мц.} + 3 \text{ ю.} + 2 \text{ п.} + \text{с.}) \cdot (\text{пл.кл.} + 1)}{(\text{мон.} + \text{лимф.}) \cdot (\text{э.} + 1)}$$

где мц. — миелоциты, ю. — юные, п. — палочкоядерные, с. — сегментоядерные нейтрофилы, мон. — моноциты, лимф. — лимфоциты, пл.кл. — плазматические клетки, э. — эозинофилы, б. — базофилы. В норме ЛИИ составляет 1,3.

Согласно классификации тяжести интоксикационного синдрома, предложенной В.К. Гостищевым и др. [2], при I степени ЛИИ не превышает 3, при II — 3—6 и при III — более 6. Однако мы неоднократно убеждались используя ЛИИ в повседневной практике, что его значения часто не соответствуют тяжести интоксикации и во многом зависят

от качества подсчета лейкоформулы. Так, ошибка, допущенная в определении количества эозинофилов или плазматических клеток всего на 1 единицу, значительно влияет на конечный результат и затрудняет исследование динамики воспалительного процесса с использованием данного индекса [4].

Пример 1: п. — 9, с. — 75, э. — 1, лимф. — 11, мон. — 4; ЛИИ = 3,1.

Пример 2: п. — 9, с. — 76, лимф. — 11, мон. — 4; ЛИИ = 6,3.

Мы трансформировали формулу Я.Я. Кальф-Калифа в более чувствительный к нейтрофилии и менее подверженный изменениям при погрешностях в подсчете эозинофилов вариант. Этот показатель с учетом особенностей формулы получил название реактивного ответа нейтрофилов (РОН):

$$\text{РОН} = \frac{(\text{мц.} + \text{ю.} + 1) \cdot \text{п. с.}}{(\text{лимф.} + \text{б.} + \text{мон.}) \cdot \text{э.}}$$

Если палочкоядерные нейтрофилы и эозинофилы в поле зрения не определяются, то соответственно п.+1, э.+1. В нормальных условиях РОН не превышает 15.

Пример 1: п.— 9, с.— 75, э.— 1, лимф.— 11, мон.— 4; РОН=45.

Пример 2: п.— 9, с.— 76, лимф.— 11, мон.— 4; РОН = 45,5.

Так, в приведенных примерах показано, что колебания в подсчете эозинофилов в пределах 1 единицы не приводят к существенному изменению реактивного ответа нейтрофилов и не влияют на оценку эндотоксикоза. Тогда как ЛИИ при этом увеличивается в 2 раза, что создает впечатление о нарастающей интоксикации. В результате использования предлагаемого расчета у 210 больных с острым разлитым перитонитом были определены критерии РОН на эндогенную интоксикацию. РОН при

I степени эндотоксикоза варьировал от 16 до 25 ($19,8 \pm 4,04$), при II — от 26 до 40 ($33,2 \pm 5,7$), при III — был более 40 ($51,5 \pm 10,3$).

Острый разлитой перитонит часто осложняется паралитической кишечной непроходимостью. Возникающее перерастяжение тонкого кишечника содержащим приводит к нарушению интрамурального кровообращения. Морфологически это проявляется интерстициальным отеком кишечной стенки, выраженность которого коррелирует с эндотоксикозом и моторными нарушениями желудочно-кишечного тракта [1].

В качестве неинвазивного метода оценки интерстициального отека в наших исследованиях мы использовали ультразвуковую морфометрию кишечной стенки у 54 больных острым разлитым перитонитом. На основании проведенного исследования было установлено, что при I степени эндотоксикоза толщина кишечной стенки составляла 1,0–1,5 мм ($1,3 \pm 0,2$), при II — 1,5–2,5 мм ($2,1 \pm 0,4$), при III — более 2,5 мм ($3,1 \pm 0,4$).

Предлагаемые лабораторные и инструментальные критерии могут служить объективными тестами в комплексной оценке степени эндогенной интоксика-

ции, являются доступными и простыми в практическом использовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асанов О.Н., Ханевич М.Д. и др.//Вестн. хир. — 1991. — № 8. — С. 17–20.
2. Гостищев В.К., Сажин П.В., Авдоенко А.Л.//Перитонит. — М., 1992.
3. Кальф-Калиф Я.Я.//Врач. дело. — 1941. — № 1. — С. 31–36.
4. Кочнев О.С., Велиев Н.А., Бирыльцев В.Н. и др. Обоснование выбора вида лимфогенной антибиотикотерапии при перитоните.— Метод. рекомендации. — Казань, 1988.
5. Кузин М.И.// Хирургия. — 1994. — № 5. — С. 8–13.

Поступила 24.06.99.

CRITERIA FOR THE ESTIMATION OF THE ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN PERITONITIS

*I.S. Malkov, R.Sh. Shaimardanov, V.I. Korobkov,
I.F. Sharaphislamov, I.N. Baidina, H.A. Talalin*

S u m m a r y

The laboratory and instrumental criteria are developed for the objective estimation of the endogenous intoxication syndrome in peritonitis. The neutrophil reactive response index in 210 patients and ultrasound morphometry of the enteric wall in 54 patients with diffuse peritonitis along with clinical and biochemical investigation methods make it possible to concretize endotoxiosis degree and treatment efficiency.

К ОБОСНОВАНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ОРГАНИЧЕСКОГО ПСИХИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА В СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В. В. Вандыш, Д. М. Табеева

*Государственный научный центр социально-судебной психиатрии им. проф. В. П. Сербского
(директор — акад. РАМН, проф. Т. Б. Дмитриева), г. Москва*

Одна из наиболее приоритетных задач современной судебной психиатрии состоит в определении клинических критериев, соответствующих правовой норме статьи 22 УК РФ (так называемая ограниченная вменяемость). Как свидетельствует практика, этот поиск может осуществляться в двух направлениях [1]. Первое из них предполагает выделение той констелляции значимых признаков, которая соответствует (минимально достаточна) оцениваемой категории (ограниченной вменяемости). Подобный качественный анализ основывается на использовании существующего эмпирического экспертного опыта. Он эффективен при проведении пилотажных научных исследований по проблеме, в повседневной же экспертной практике дает возможность сформулировать в конкретном случае рабочую гипотезу судебного-психиатрического освидетельствования.

Другое направление научного поиска более эффективно, поскольку предполагает квалификацию степени выраженности оцениваемого расстройства, то есть своего рода уже количественную оценку. Полученные при этом результаты соотносят с конкретной категорией — в данном случае с неспособностью "...в полной мере...осознавать... и отдавать себе отчет в своих действиях". Понятно, что реализация на практике в психиатрии подобного психометрического подхода существенно ограничена, однако в тех случаях, когда такая оценка принципиально осуществима, ее конечные результаты оказываются высоко достоверными и значимыми.

Возможности традиционного базисного в психиатрии клинико-психопатологического метода далеко не исчерпаны, тем не менее известное предпочтение

при научной разработке системы дифференцированной оценки психических расстройств отдается функциональным методам исследования. При экспертизе органического психического расстройства объективизация критериев оценки, основанная на исследовании его биологических предпосылок, может оказаться особенно продуктивной в связи с принципиальной возможностью объективной верификации патоморфологического субстрата болезни. Безусловно, такой подход требует корректной трактовки получаемых результатов, поскольку связь между значимостью проявлений болезни (экспертной, в первую очередь) и результатами объективного обследования носит опосредованный характер.

Необходимость поиска объективных критериев диагностики органического психического расстройства диктуется и современными диагностическими установками в отношении этой нозологической группы, которые отражают определенный кризис "знакового, но архаичного", недостаточно дифференцированного [5—8] термина "органическое психическое расстройство". Утрата нозографической автономности данной патологии имеет место и в судебной психиатрии, в первую очередь, за счет расширенной ее диагностики [4].

Известно также, что в клинике органического поражения головного мозга существенное место нередко занимают вегетативные нарушения в рамках более широкого клинического понятия — психовегетативного синдрома, отражающего нарушения интегративной деятельности мозга, а именно структур лимбико-ретикулярного комплекса [2]. Более того, можно утверждать, что эти расстройства наряду с психоорганическим

синдромом могут рассматриваться как патогномоничные для данной нозографической совокупности. Вегетативные расстройства отличаются существенной динамичностью, отражая функциональное состояние пациента. Соответственно в экспертной практике они могут быть использованы в качестве одного из объективных оценочных параметров, позволяющих судить об актуальном состоянии обследуемого. Такой подход соотносится с требованиями дискретной оценки состояния больного, нередко меняющегося в зависимости от ряда приводящих обстоятельств, в частности психогенных воздействий, связанных с судебной-следственной ситуацией.

Цель настоящего исследования состояла в выяснении существующих связей между вегетативными и психопатологическими параметрами заболевания, которые могли бы быть использованы для объективной оценки актуального состояния пациента: а) их диагностической структурной значимости (на нозологическом, синдромальном уровнях); б) возможностей использования для уточнения патогенетических характеристик болезни, позволяющих верифицировать суть динамического сдвига, общие тенденции динамики заболевания и его прогноз.

С позиций многомерного подхода было проведено комплексное клинко-экспериментальное исследование вегетативной сферы у 165 мужчин (средний возраст — 31,9 года), у которых при стационарной судебной-психиатрической экспертизе в ГНЦССП им. В.П. Сербского был установлен диагноз органического поражения головного мозга сложного генеза (травматического, интоксикационного, инфекционного).

Суть использованного функционально-неврологического метода заключалась в исследовании вегетативных реакций с учетом временного фактора и с применением функциональных нагрузок для моделирования различных функциональных состояний мозга. Были использованы следующие конкретные методы: корреляционная ритмография, позволяющая дать оценку вегетативного регулирования (вегетативный тонус, вегетативная реактивность и вегетатив-

ное обеспечение деятельности); 2) электрокожная проводимость (ЭКП) методом риодораку, представляющим собой электропунктометрическое (ЭПМ) количественное измерение в определенной последовательности параметров 24 репрезентативных точек, отражающих характер взаимоотношений органов, систем при различных формах клинической патологии; 3) вегетативное тестирование с применением двух вариантов опросника [3] — по данным пациента и по данным исследователя с последующей количественной оценкой в баллах вегетативных симптомов каждого признака (сумма баллов в норме по схеме исследователя — 22—25, по данным пациента — 15—19).

Результаты работы свидетельствуют о том, что существуют общие клинко-вегетативные, клинко-экспериментальные показатели, характеризующие всю совокупность обследованных лиц с церебрально-органическим поражением. Но, кроме того, имеют место и статистически значимые, имеющие диагностическое и прогностическое значение отличия в двух группах, выделенных с учетом ведущего, наиболее значимого при экспертизе, синдрома: 1) с преобладанием расстройства личности органической этиологии (F07,0) — 93 наблюдения; 2) с преобладанием интеллектуально-мнестических расстройств различной выраженности от легкого когнитивного расстройства (F06,7) до деменции — 72 наблюдения.

Было установлено, что для пациентов обеих групп характерна разнонаправленная (симпатическая и парасимпатическая) активация вегетативных нарушений. Эти обнаруженные на клиническом уровне особенности позволяют оценивать изучаемые расстройства в рамках сформированного синдрома надсегментарной вегетативной дистонии смешанного характера. У всех пациентов первой группы (100%) они характеризовались отчетливой симпатико-адреналовой направленностью, тогда как у пациентов второй группы эти расстройства встречались реже (до 60%) и были менее выражены.

Изложенное выше было подтверждено результатами анализа данных вегета-

тивного тестирования, согласно которым сумма баллов в первой группе, по данным пациентов, составила 40,1, а по данным врача-исследователя — 41,3. У лиц с преобладанием интеллектуально-мнестических расстройств (вторая группа) эти показатели, по данным пациентов, равнялись 26,0, а по данным врача — 27,4.

Важным методическим обстоятельством, обосновывающим принцип оценки вегетативных расстройств в экспертной практике, является то, что получаемые в процессе повторной процедуры обследования (по перечисленным методам) квантифицированные показатели не противоречат друг другу. Более того, их информативность в совокупности резко повышается. Соответственно они могут быть использованы и при интегральной оценке состояния пациента, которая, как установлено, реально соотносится и с объективной, и с внутренней картиной болезни — по существу, имеет место отсутствие различий при оценке состояния, по данным исследователя и пациента.

По результатам исследования ЭКП, у пациентов с органическим поражением головного мозга состояние вегетативного тонуса соответствовало одному из следующих типов: 1) эйтония (сбалансированность) проявлений, когда величина M (усредненное значение электропроводности репрезентативных точек) располагалась в диапазоне 45—70 мкА с отклонением не более чем на $1/4$ коридора нормы (вверх либо вниз); 2) эйтония с двойственной (симпатико-парасимпатической) направленностью; M — в том же диапазоне, но величина отклонений превышала $1/2$ коридора нормы; 3) симпатикотонический тип; M — 100 мкА и выше; 4) тип со смешанным характером нарушений вегетативной регуляции при симпатической направленности; M — в диапазоне от 71 до 99 мкА; 5) ваготонический (парасимпатикотонический) тип нарушений; M — в диапазоне 25 мкА и ниже; 6) тип со смешанным характером нарушений вегетативной регуляции при парасимпатической направленности; M — от 24 до 44 мкА.

Последующий анализ типов нарушений регуляции вегетативной сферы по-

казал, что каждый из них включает вариации функционально-топической организации, то есть функционально-топические комплексы распределения показателей. Эти показатели индивидуальны. Вариабельность проявлений вегетативных нарушений как необходимой предпосылки индивидуализированного подхода при экспертной оценке сочетается, по данным исследования, и с отчетливой связью между характером преобладающих психоорганических расстройств и состоянием вегетативной регуляции.

У лиц с преобладанием в клинической картине церебрально-органического поражения личностных (эмоционально-волевых) нарушений (первая группа наблюдений) вегетативная составляющая этого интегративного “портрета” была представлена выраженной эрготропно-симпатикотонической активацией и разнонаправленными расстройствами вегетативного обеспечения деятельности (IV и VI выделенные типы вегетативного тонуса).

При преобладании в картине болезни интеллектуально-мнестических расстройств по ряду проанализированных параметров была установлена достоверно меньшая выраженность вегетативных проявлений с элементами ваготонии. У пациентов этой группы преобладал эйтонический (II) тип нарушений, близкий к нормальному типу вегетативной регуляции (60% — во второй группе и 26,3% — в первой).

По данным корреляционной ритмографии, позволяющей оценивать особенности вегетативного регулирования, у пациентов с органическим поражением головного мозга имеет место избыточность симпатических и недостаточность парасимпатических регуляторных механизмов при ведущей симпатической гиперфункции в кардиоваскулярной системе. Степень заинтересованности этих соотношений в группах неодинакова, что соотносится с приведенными выше данными, полученными по другим использованным методам.

Таким образом, данные исследования свидетельствуют, что совокупность апробированных методов может быть продуктивно использована в экспертной

практике для дифференцированной оценки вегетативных расстройств церебрально-органического генеза. Выявленные в этом случае особенности функционирования вегетативной системы могут иметь существенное диагностическое значение. Кроме того, исследование свидетельствует, что при таком подходе достаточно эффективно могут быть использованы и приемы количественной оценки.

Данный метод клинико-параклинического анализа наиболее эффективен при сравнительной оценке актуального психического состояния на последовательных этапах судебно-психиатрического освидетельствования, особенно при наличии в клинической картине привходящих психогенных расстройств, состояний по типу декомпенсации органического психического расстройства. Эти данные способствуют решению таких непростых задач, как диагностика реактивных состояний, потребность в лечении, оценка прогноза.

Вместе с тем результаты исследования свидетельствуют, что выявляемые особенности функционирования вегетативной системы дают возможность уточнить и характер собственно органического психического расстройства, что является необходимой предпосылкой для экспертных выводов. В большей степени связь показателей вегетативной системы прослеживается с органической природой заболевания, с характером стержневых (соответственно наиболее значимых при экспертизе) психоорганических нарушений, в меньшей степени — с выраженностью последствий органического поражения голов-

ного мозга. Учет всех перечисленных данных способствует оптимизации судебно-психиатрической экспертизы. Обсуждавшиеся методы могут найти применение в экспертной практике и в связи с такими немаловажными обстоятельствами, как доступность, воспроизводимость и достаточная надежность получаемых результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вандыш В.В., Ражба Ю.Л.//Росс. психиатр. журн. — 1998. — № 5. — С. 16—22.
2. Вейн А.М. и др. Вегетососудистая дистония. — М., 1981.
3. Вегетативные расстройства (клиника, диагностика, лечение)./Под ред. А.М. Вейна. — М., 1998.
4. Шостакович Б.В. Введение/Назначение и проведение судебно-психиатрической экспертизы: Пособие для врачей. — М., 1997.
5. Gutzmann H., Kruger H., Neumann M.//Pharmacopsychiatry, Supplement. — 1990. — Vol. 23. — P. 146—150.
6. Lindqvist G., Malmgren H.//Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement. — 1993. — Vol. 88. — P. 5—17.
7. Passik S.D., Breitbart W.S. et al.//Am. J. Psych. — 1993. — Vol. 150. — P. 1277—1283.
8. Rentoul R.//Counselling Psychology Quarterly. — 1995. — Vol. 8. — P. 51—55.

Поступила 01.06.99.

TO THE JUSTIFICATION OF FUNCTIONAL DIAGNOSIS OF THE ORGANIC PSYCHIC DISORDER IN FORENSIC AND PSYCHIATRIC PRACTICE

V.V. Vandysh, D.M. Tabeeva

S u m m a r y

The vegetative reactions using functional tests (correlation rhythmography and electronic conduction) were studied in 165 inpatient men with organic brain lesions during forensic and psychiatric examination. These methods can be used in expert practice.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

А.И. Будаев, В.С. Горин, А.П. Шин, С.В. Рыбников

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. В.С. Горин) Новокузнецкого института усовершенствования врачей, Дорожная больница ст. Тынды Амурской области

Внематочная беременность (ВБ) любой локализации всегда является абсолютным показанием к оперативному вмешательству, при котором, как правило, производят чревосечение с удалением маточной трубы [2, 4]. Удаление даже одной маточной трубы в 70—80% случаев обуславливает развитие вторичного бесплодия, эндокринных расстройств, повышает риск возникновения ВБ в оставшейся маточной трубе, а также ведет к развитию послеоперационного спаечного процесса [3, 5, 7].

Имеющиеся методы диагностики ВБ, особенно в ранние сроки, могут привести, или к гипердиагностике, или к ошибочному исключению ВБ вследствие малого срока беременности [1, 7, 8]. Этим недостатком лишен метод лапароскопической диагностики: он уменьшает объем оперативного вмешательства и операционной травмы, тяжесть послеоперационных осложнений, сокращает сроки госпитализации и длительность общей нетрудоспособности [1, 3, 4]. Широко используемые в последние 10—15 лет методы эндоскопического лечения позволяют проводить реконструктивные операции на маточных трубах [6, 7]. Но для эндохирургического лечения, тем более для проведения пластической операции, необходима своевременная диагностика эктопической беременности. Поздняя постановка диагноза увеличивает массивность кровопотери и приводит пораженную маточную трубу к таким анатомическим изменениям, когда сохранение ее невозможно [4, 7]. Использование какого-либо одного из диагностических методов не позволяет с абсолютной точностью поставить диагноз, в то время как комплексная оценка всех клинических и дополнительных методов диагностики (трансвагинальное ультразвуковое сканирование, аспира-

ция жидкости из прямокишечно-маточного пространства, гистеросальпингография, определение В-субъединиц хорионического гонадотропина в сыворотке крови) могут повысить точность диагноза до 96,7% [4]. Хирургу-эндоскописту необходимо выяснить, можно ли сохранить маточную трубу, определить способ эвакуации трофобласта, остановки интраоперационного кровотечения, восстановления целостности стенки маточной трубы [3, 4].

С 1985 по 1998 г. в гинекологическом отделении ст. Тынды были выполнены 242 лапароскопические операции при трубной беременности. Среди 242 женщин в возрасте от 18 до 42 лет было 126 (52,1%) пациенток с нарушенной трубной беременностью по типу трубного аборта, 84 (34,7%) — с прогрессирующей трубной беременностью, 32 (13,2%) — с нарушенной трубной беременностью и образованием перитубарной гематомы. За этот же период методом лапаротомии были прооперированы 24 женщины с разрывом маточной трубы и клиникой геморрагического шока.

Предварительный диагноз ВБ был поставлен на основании клинико-анамнестических данных, трансвагинальной эхографии, радиоиммунологического тестирования В-субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови. Как правило, обследование завершалось диагностической лапароскопией, позволяющей установить правильный диагноз и избрать рациональную тактику лечения больной. Для производства лапароскопии и эндохирургических операций был использован инструментарий и эндоскопическая аппаратура фирмы “Karl Storz” и “Olympus”. Операции проводили под внутривенным наркозом (сомбревин или каллипсол), и лишь в единичных случаях возникла необходи-

мость перейти на интубационный наркоз. Длительность операции колебалась от 20 минут до одного часа.

Среди прооперированных было 12 первобеременных, все остальные были повторнобеременные. Роды в анамнезе были у 89, самопроизвольные и искусственные аборт — у 78, первичное бесплодие — у 24, вторичное — у 23. Воспалительные процессы придатков и матки в анамнезе были у всех больных. 12 женщин в прошлом перенесли операцию по поводу трубной беременности.

При поступлении в стационар типичный болевой синдром был выявлен у 117 (48,3%) больных, кровянистые выделения из половых путей после задержки менструации — у 152 (62,8%). Ультразвуковое исследование было проведено всем больным, пункция брюшной полости через задний свод влагалища — 26, диагностические выскабливание полости матки — 16.

Во время лапароскопии при нарушенной трубной беременности санировали брюшную полость, удаляли сгустки крови и жидкую кровь для лучшего визуального контроля. После уточнения локализации трубной беременности дифференцированно избирали характер оперативного вмешательства. При выраженной деформации маточной трубы (нодозный сальпингит, разрыв маточной трубы неправильной формы, большие размеры плодного яйца) ее удалили у 159 (65,7%) пациенток, имевших детей и не заинтересованных в сохранении детородной функции. У 87 (35,9%) пациенток было осуществлено консервативное вмешательство, то есть удаление поврежденного участка трубы с сохранением здоровой ее части. При малых размерах плодного яйца произведены рассечение расширенного участка и эвакуация плодного яйца при его расположении в ампулярном отделе методом выдавливания сгустка из просвета трубы либо вакуум-аспирация плодного яйца из просвета трубы в сочетании с ретроградной гидротубацией. Обязательным условием для этого была целостность маточной трубы.

Наибольшее внимания из органосохраняющих операций заслуживает вакуум-аспирация плодного яйца из про-

света маточной трубы. Было выполнено 29 таких операций, когда плодное яйцо располагалось в ампулярном отделе маточной трубы. Вакуум-аспирацию осуществляли с помощью полиэтиленового катетера, подключенного к отсосу. Давление вакуум-асpirатора доводилось до 0,4—0,6 атм. После вакуум-аспирации не было отмечено ни одного случая кровотечения из маточной трубы. В послеоперационном периоде у всех женщин были выполнены гистеросальпингография и кимопертубация. Прходимость маточных труб и их сократительная активность у всех женщин были сохранены. Это свидетельствует о том, что данный метод среди органосохраняющих операций при внематочной беременности является одним из самых перспективных.

Следующий метод органосохраняющей операции, использованный нами, — это резекция участка маточной трубы с наложением тубо-тубарного анастомоза. Таких операций произведено 32. Данный метод предусматривает иссечение маточной трубы в том участке, где произошла имплантация плодного яйца. Технически он несложен при наличии оптического, микрохирургического инструментария и атравматического шовного материала. Участок маточной трубы с плодомместилищем удаляли следующим образом: прошивали брыжейку маточной трубы на уровне резекции, резецировали участок маточной трубы, анастомоз накладывали двухрядными отдельными швами (этикон 7-0) на полиэтиленовом катетере. По окончании наложения анастомоза протектор извлекали. Осложнений во время операции и в послеоперационном периоде не было.

У женщин старше 30 лет, имеющих 2 и более детей, по их желанию производили стерилизацию путем удаления второй маточной трубы или наложения клипс на трубу.

В нескольких случаях точная локализация плодного яйца была сомнительна из-за малого срока беременности и невыраженной макроскопической картины в виде расширения участка трубы, синюшности и кровянистых выделений из ампулярного отдела маточной трубы. В этих случаях проводили сравнительный

визуальный осмотр обеих маточных труб, рассечение участка, где предполагалась локализация плодного яйца, эвакуация сгустка, гистологическое исследование материала для выявления ворсин хориона. При больших размерах плодного яйца эвакуацию его производили через 10—12-миллиметровый боковой троакар.

Анализ данных ревизии органов малого таза во время операции у 112 из 242 пациенток показал наличие перитубарных спаек, потребовавших сальпинголизиса. Особенно был выражен спаечный процесс в малом тазу (трубные плоскостные спайки) у 7 больных, перенесших аппендэктомию и перитонит.

25 больным попутно была сделана клиновидная резекция яичников по поводу поликистоза. Кисты яичника были удалены у 20 больных. 11 пациенткам произведена консервативная миомэктомия по поводу субсерозных миоматозных узлов.

Брюшную полость санировали стерильным физиологическим раствором в объеме от 400 до 1000 мл с последующей эвакуацией промывной жидкости электроотсосом. При кровопотере более 500 мл малый таз дренировали 5-миллиметровым троакаром. Дренажи удаляли на 3-й день после прекращения выделения экссудата.

Больных выписывали на 3—4-й день после операции. Поздняя выписка больных была связана с выполнением реабилитационных мероприятий по восстановлению детородной функции.

Для уточнения характера изменений в брюшной полости у 21 больной после операций через 1,5—2 месяца была проведена динамическая лапароскопия, при которой спаечных изменений вокруг оперированной трубы не обнаружилось.

Таким образом, внедрение в клиническую практику эндохирургических методов позволило почти полностью исключить лапаротомию при трубной беременности, за исключением случаев, сопровождающихся клиникой геморрагического шока. Эндоскопическое

органосохраняющее лечение трубной беременности возможно при размере маточной трубы не более 5 см при отсутствии выраженных изменений стенок трубы и перитубарной гематомы. Лапароскопическое лечение трубной беременности в 1,5—2 раза сокращает число дней лечения в стационаре и дней нетрудоспособности, позволяет сохранить маточную трубу, не ведет к образованию спаечного процесса и, видимо, не оказывает отрицательного влияния на последующую детородную функцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахитов Р.А., Галков В.М., Ахтямов Р.М., Галков В.В.//Казанский мед.ж. — 1998. — № 2. — С. 442—443.
2. Грязнова И.М. Внематочная беременность. — М., 1980.
3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Оперативная лапароскопия в гинекологии. — М., 1995.
4. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. — М., 1996.
5. Эндоскопия в гинекологии/. Под ред. Савельевой Г.М. — М., 1983.
6. Nael S.A.// J. Obstet. Gynaecol. — 1983. — Vol. 4. — P. 45—50.
7. Reich H., Frejfield M.L., Mc Glynn F., Reich E.// Obstet. et Gynaecol. — 1987. — Vol. 69. — P. 275.
8. Rubin G.L., Paterson H.B., Dorfman S.P. et al.// J.A.M.A. — 1983. — Vol. 240. — P. 1725—1729.

Поступила 12.05.99.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUBAL PREGNANCY BY THE ENDOSCOPIC METHOD

A.I. Budaev, V.S. Gorin, A.P. Shin, S.V. Rybnicov

S u m m a r y

As many as 242 women with extrauterine pregnancy were operated using the endoscopic method. The removal of uterine tube was carried out in 157 women with pronounced changes of uterine tube, the reconstructive operation with preserving of the tube was carried out in 87 women. The removal of fetal ovum was carried out by squeezing or vacuum-aspiration with the following retrograde hydrotubation. The tube part was removed with application of tubotubar anastomosis in 32 women. Hysterosalpingography and kymotubal insufflation showed the efficiency of organ saving operations. The use of endosurgical treatment methods of extrauterine pregnancy made it possible to avoid laparotomy in tubal pregnancy excluding hemorrhagic shock cases.

СИСТЕМНЫЕ И РЕГИОНАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ГЕСТОЗАХ

В.А. Мельников

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов (зав. — доц. В.А. Мельников) Самарского государственного медицинского университета

В предупреждении многочисленных осложнений гестоза ведущее место занимает его ранняя диагностика [1, 3, 4], в связи с этим в настоящее время акцент в изучении патогенеза смещен на ранние стадии заболевания.

Целью настоящего исследования являлось изучение роли нарушений системной, регионарной материнской и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в генезе развития гестоза в ранние сроки беременности.

В динамике беременности методом сплошного “слепого” скрининга были обследованы 438 женщин. У всех беременных изучены показатели системной, регионарной материнской и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в ортостазе и в горизонтальном положении на боку в 9—12 нед беременности (период формирования плаценты), 16—18 нед (период окончания формирования маточно-плацентарного кровотока), 26—28 нед (период физиологической гиперволемии) и 37—40 нед (период доношенной беременности).

Комплексное обследование включало скрининговые тесты — тетраполярную реографию и импедансометрию в сосудистых регионах головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и нижних конечностей с расчетом объемных показателей системной гемодинамики, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и показателей регионарного кровообращения, характеризующие раздельно артериальный, венозный кровоток и среднюю величину периферического сосудистого сопротивления (ПСС) изучаемого региона. Были выполнены кардиотокография и ультразвуковая биометрия плода. Углубленное исследование предусматривало определение газового состава артериальной крови и выдыхаемого воздуха, расчет вентиляционно-перфузионных отношений в легких ($V_{\text{Дрн}}/V_{\text{T}}$), доплерометрическую оценку маточно-плацентарно-плодового кровообращения.

Для перспективного изучения гемоваскулярных проявлений гестоза была взята временная граница до 20 нед беременности, позволившая условно провести стратификацию гестоза у беременных на ранний и поздний. Все полученные числовые данные обрабатывали по программе “Statgraf”.

В результате ретроспективного анализа женщины были распределены на три группы. 1-ю группу (171 чел.) составили женщины с неосложненным течением беременности, 2-ю (67) — с гестозом во время беременности, 3-ю (70) — без гестоза, но у которых дети родились с синдромом внутриутробной задержки развития плода (СВЗРП).

Ретроспективный анализ скрининговых тестов кровообращения в первой половине беременности выявил особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в активном ортостазе у беременных с неосложненным течением гестации и ее изменение у беременных с развившимся впоследствии гестозом, СВЗРП (табл. 1).

По полученным данным, изменение показателей центральной гемодинамики в активном ортостазе у женщин с неосложненной беременностью зависело от срока гестации. В I триместре беременности уменьшение ударного объема (УО) сердца было зафиксировано на 24,9%, во II — на 23,4% и в III — на 10,7%, повышение частоты сердечбиений — соответственно на 16,9%, 19,3% и 7,9%. В результате минутный объем кровообращения (МОК) в I триместре снизился на 10,5%, во II — на 8,6%, в III — на 3,6%.

На фоне изменений объемных показателей центральной гемодинамики происходило уменьшение амплитуды пульсового давления главным образом за счет повышения диастолического давления (в I триместре — на 15,4%, во II — на 16%, в III — на 10%). В связи с этим рассчитанное ОПСС у беременных в активном ортостазе оказалось повышенным по сравнению с таковым в горизонтальном положении.

Центральная и региональная гемодинамика у беременных до 20 недель гестации
в ортостазе и в положении на боку

Показатель	9—12 нед. беременности						16—18 нед. беременности					
	1-я группа (n=171)		2-я группа (n=67)		3-я группа (n=70)		1-я группа (n=171)		2-я группа (n=67)		3-я группа (n=70)	
	стоя	на боку	стоя	на боку	стоя	на боку	стоя	на боку	стоя	на боку	стоя	на боку
УО, мл	37,1± ± 4,0*	49,4± ± 3,2	38,6± ± 6,2*	56,2± ± 7,6	39,4± ± 5,2*	53,2± ± 6,6*	50,0± ± 4,6*	65,3± ± 6,5*	41,4± ± 3,3*	58,3± ± 4,8	47,3± ± 3,3*	61,6± ± 4,6
ОПСС, дин/см	1481± ±98,3*	1280± ±95,1	1597± ±102*	1348± ±96	1511± ±108*	1291± ±86	1392± ±155*	1274± ±142	1622± ±111*	1361± ±105	1527± ±115*	1252± ±98
ПСС, %												
мозг	54,1± ± 4,4	55,3± ± 4,9	58,9± ± 5,1	56,2± ± 4,7	56,9± ± 5,1	55,2± ± 4,7	50,1± ± 3,8	52,4± ± 2,9	62,1± ± 7,2	54,7± ± 5,6	56,1± ± 7,2	54,8± ± 5,8
грудная клетка	63,6± ±7,82*	45,7± ±5,21	65,1± ±4,9*	42,7± ±3,6	59,7± ±4,9*	43,1± ±3,6	54,9± ±4,15*	43,2± ±3,6	69,8± ±4,7*	41,5± ±4,2	57,3± ±5,9*	42,8± ±4,9
брюшная область	56,4± ±6,13	51,2± ±6,18	58,6± ±8,3	52,8± ±5,3	59,9± ±6,2	53,4± ±5,8	53,4± ±5,84	49,2± ±5,12	52,1± ±7,2	44,8± ±5,1	65,4± ±7,3*	54,2± ±6,1
голень	69,3± ±4,5*	40,1± ±3,9	71,0± ±6,9*	38,6± ±5,1	66,9± ±6,7*	42,8± ±5,9	58,4± ±6,2*	37,2± ±5,3	74,9± ±8,3*	41,3± ±6,4	67,4± ±7,3*	44,8± ±6,5
V _{Dph} /V _T	0,328± ±0,006	0,282± ±0,003	0,346± ±0,005*	0,293± ±0,006	0,335± ±0,007	0,302± ±0,004	0,312± ±0,004	0,291± ±0,005	0,372± ±0,005*	0,300± ±0,003	0,332± ±0,006	0,295± ±0,004

* Показатель достоверности по сравнению с данными в положении беременной на боку.

зонтальном положении (в I триместре на 20,8%, во II — на 9,2%, в III — на 11,7%). В то же время в ортостазе уровни систолического и среднего артериального давления оставались практически неизменными. Повышение диастолического давления в ортостазе связано с увеличением ОПСС, что подтвердилось тесной корреляцией между диастолическим давлением (ДД) и ОПСС (в I триместре $r = 0,9 \pm 0,09$, во II — $r = 0,96 \pm 0,07$, в III — $r = 0,83 \pm 0,15$).

Большинство авторов считают, что наиболее выраженным изменением кардиодинамики во время неосложненной беременности является увеличение объемных показателей центральной гемодинамики (зафиксированных в горизонтальном положении беременной на боку). Максимальные их значения наблюдаются во II триместре беременности с последующим поддержанием на относительно высоком уровне и падением незадолго до родов [2]. В наших исследованиях было выявлено, что у женщин в активном ортостазе в течение неосложненной гестации сохраняется эта ведущая тенденция в динамике объемных показателей кровообращения, но на фоне уменьшенных их значений (в сред-

нем на 16%) по сравнению с данными в горизонтальном положении.

Характер вазомоторной реакции в каждой из сосудистых областей в активном ортостазе был тесно сопряжен с изменением объемных показателей системной гемодинамики; выявлялись неоднозначная направленность и интенсивность изменений регионарного кровотока. Более всего констрикторные реакции были выражены в сосудах нижних конечностей и грудной клетки, менее — в сосудах головного мозга и брюшной полости.

Ретроспективный анализ тестов углубленного исследования кровообращения у 43 женщин в первой половине беременности выявил, что в ортостазе у беременных происходит уменьшение объема крови в грудной клетке в конце I триместра на 14,2%, во II — на 11,5%. Указанное уменьшение объема крови в грудной клетке сопровождалось снижением вентиляционно-перфузионных отношений в легких: в конце I триместра на 16,3%, во II — на 7,2%.

Данные, полученные при доплерографическом исследовании маточно-плацентарного кровотока у 43 женщин

Таблица 2

Показатели маточно-плацентарного кровообращения у беременных 3 групп

Параметры	Группы беременных		
	1-я (n = 43)	2-я (n = 51)	3-я (n = 57)

СДО

в маточной артерии	1,87±0,12	2,02±0,07*	2,05±0,11*
в спиральных артериях	1,51±0,12	1,63±0,1*	1,75±0,08*
в артерии пуповины	2,75±0,21	2,84±0,15	2,81±0,17
в терминальных ветвях артерии пуповины	1,88±0,08	1,98±0,11	2,01±0,13*

* Показатель достоверности по сравнению с данными беременных 1-й группы.

с неосложненным течением беременности, представлены в табл. 2.

У беременных с развившимся впоследствии гестозом и ВЗРП (2 и 3-я группы) выявлялась та же направленность в компенсаторных сосудистых реакциях на ортостатическое возмущение, но реакция резистивных и емкостных сосудов была более выраженной.

Показатели центрального кровообращения у беременных рассматриваемых групп как в ортостазе, так и в горизонтальном положении по своим абсолютным значениям существенно не отличались от таковых при неосложненной беременности. Однако примечательно возрастание разницы между показателями в ортостазе и на боку. У беременных 1 и 3-й групп процент сдвига между показателями системной гемодинамики был выше, чем у беременных с неосложненным течением беременности. Максимальный усредненный процент сдвига между показателями у них составил в I триместре 17%, во II — 24,4%, а при неосложненной беременности — соответственно 13,2% и 14,3%.

Ортостаз вызывал у обследованных разнонаправленные сдвиги регионарных гемодинамических расчетных показателей. Уже в I триместре беременности ортостатическое возмущение приводило к большому напряжению компенсаторных реакций организма беременной, чем у женщин с неосложненным течением

беременности. Усредненный процент сдвига между показателями регионарной гемодинамики в ортостазе и на боку у беременных с гестозом был на 22% выше таковых при неосложненном течении беременности. Во II триместре беременности напряжение компенсаторных реакций еще более усиливалось: усредненный процент сдвига между показателями достигал 54,7%.

Наиболее реагирующими на ортостатическое воздействие у беременных обеих групп были сосудистые регионы грудной клетки и нижних конечностей. У беременных с гестозом сосудистые реакции в этих зонах были более выраженными, а в сосудистых регионах головного мозга и брюшной полости сохранялась ортостатическая устойчивость кровообращения.

У беременных с ВЗРП во II триместре беременности сосудистые реакции были интенсивнее в области брюшной полости и нижних конечностей, а в сосудистых регионах головного мозга и грудной клетки изменения были свойственны для беременных с неосложненным течением гестации.

Ретроспективный анализ тестов углубленного исследования кровообращения в первой половине беременности в группе женщин с развившимся впоследствии гестозом выявил, что в ортостазе у беременных происходит уменьшение объема крови в грудной клетке в конце I триместра на 17,2%, во II — на 21,4%. Данное уменьшение сопровождалось снижением вентиляционно-перфузионных отношений в легких в конце I триместра на 18,1%, во II — на 24%.

Такой же анализ в группе женщин с ВЗРП показал, что в ортостазе у беременных происходило уменьшение объема крови в грудной клетке в конце I триместра на 15,2%, во II — на 9,4%, что вызывало снижение вентиляционно-перфузионных отношений в легких в конце I триместра на 10,9%, во II — на 12,5%.

При углубленном изучении особенностей кровообращения в системе *мать—плацента—плод* (табл. 2) у беременных 2-й группы нарушения маточного и плодового кровотока различной выра-

женности были обнаружены в 67,1% наблюдений. Первично нарушения кровотока выявились во внутривагинальном звене маточно-плацентарно-плодовой циркуляции. В маточных артериях они были диагностированы в 37,3% случаев, сочетанные нарушения маточного и плодового кровотока — в 18,9%, изолированное нарушение плодовой гемодинамики — в 3,2%. Повышение сосудистой резистентности в спиральных артериях миометрия отмечалось во всех наблюдениях с нарушенным внутривагинальным кровотоком, а патологические значения СДО в терминальных ветвях артерии пуповины — в 30%.

У беременных с ВЗРП нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения различной выраженности были определены в 100% случаев во II триместре беременности. В 72,3% случаев ВЗРП впервые выявлялась на 17—20 нед гестации. У этих беременных динамическая доплерография регистрировала прогрессирующее ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровообращения. В остальных случаях прогрессирование нарушений маточно-плацентарно-плодового кровообращения было растянуто во времени и формирование ВЗРП наступало в более поздние сроки гестации.

Полученные данные свидетельствуют, что в генезе гестоза в ранние сроки беременности лежат гемодинамические нарушения в большом и малом круге кровообращения, которые хорошо выявляются при обследовании беременных в активном ортостазе. Они показыва-

ют целесообразность использования в качестве основного диагностического критерия гестоза у беременных в ранние сроки гестации результатов исследования системной, регионарной материнской и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елохина Т.Б. Тезисы Международного симпозиума "Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза". — М., 1998.
2. Мусаев З.М. Системные нарушения материнской и плодовой гемодинамики при гестозах (патогенез, современные методы диагностики и акушерская тактика): Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — М., 1998.
3. Савельева Г.М., Шалина Р.И. и др. Тезисы Международного симпозиума "Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза". — М., 1998.
4. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. // Акуш. и гин. — 1997. — № 2. — С. 13—19.

Поступила 15.12.99.

SYSTEMIC AND REGIONAL HEMODYNAMICS DISORDERS OF A MOTHER AND A FETUS IN GESTOSIS

V.A. Melnikov

Summary

As many as 438 women were examined during the pregnancy by the complete "blind" screening method. The blood circulation indices, in vascular regions of brain, chest, abdominal cavity, lower extremities, fetoplacental system are studied in active orthostasis and in the side position of a pregnant women. It is revealed that hemodynamic disorders in greater and lesser circulation are easily found in examination of pregnant in active orthostasis and cause gestosis in early terms of pregnancy.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИОНТРАНСПОРТНЫХ ФУНКЦИЙ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

В.Н. Ослопов, А.Т. Заббарова, Э.И. Богданов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и кардиологии (зав. — проф. В.Н. Ослопов), кафедра неврологии, ЛФК, ВК и рефлексотерапии (зав. — проф. Э.И. Богданов) Казанского государственного медицинского университета

Разработка методов ранней диагностики заболеваний, прогнозирование течения патологических процессов относятся к числу приоритетных направлений в медицине. Перспективными для решения этих проблем оказались исследования клеточных ионтранспортных систем. Так, установлено [46], что для ряда заболеваний — некоторых видов эпилепсии, мигрени, эпизодических атаксий, периодических параличей — каналопатии являются первичным звеном патогенеза, а в лечении этих заболеваний эффективны средства, стабилизирующие работу ионных каналов.

Изменения работы ионтранспортных клеточных систем обнаружены при большом числе заболеваний [27, 40, 64], в том числе при гипертонической болезни [49]. В настоящей работе будет рассмотрено клиническое значение определения ионтранспортных функций клеточных мембран при гипертонической болезни и ее наиболее прогностически неблагоприятных, церебральных осложнениях.

1. Клиническое значение определения ионтранспортных функций клеточных мембран при гипертонической болезни. Гипертоническая болезнь (ГБ) — одно из самых распространенных заболеваний человека. Причина ее до сих пор остается неизвестной, и это заболевание рассматривают как гетерогенное и мультифакториальное. Генетически детерминированные нарушения транспорта ионов Na^+ и Ca^{2+} у больных гипертонической болезнью (ГБ) и у крыс линии SHR были обнаружены в 1975 г. Ю.В. Постновым [19]. В последующем некоторые характеристики клеточных ионтранспортных систем стали рассматривать в качестве возможных маркеров патогенетически различных вариантов ГБ [20, 64]. С помощью биохимических маркеров ионного транспорта выделены три варианта эссенциальной гипертензии [37]: первый тип характеризуется низкими скоростями Na^+/K^+ -насоса и $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспорта, идентичен солечувствительной, низкорениновой гипертензии, а при лечении эффективны диуретики и вазорелаксанты;

второй тип характеризуется высокими скоростями Na^+/Li^+ -противотранспорта (ПТ) и $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспорта, нормальным или высоким значением ренина плазмы крови, нарушением метаболизма липидов и гипертрофией левого желудочка сердца, а при лечении наиболее эффективны вазорелаксанты (как правило, неется резистентность к диуретикам);

третий тип характеризуется высокой проницаемостью мембран для Na^+ и высокой скоростью $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспорта, резистентностью к диуретикам, ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторам кальциевых каналов и средствам, действующим на центральную нервную систему.

Несмотря на то что при ГБ изменения были обнаружены во многих ионтранспортных системах, в качестве наиболее удобного и информативного маркера, отражающего влияние как генетических, так и средовых факторов, большим числом исследователей была выделена скорость Na^+/Na^+ -обмена [54, 62].

1.1. Na^+/Li^+ - ПТ как модель для исследования Na^+/Na^+ -обмена в клеточных мембранах человека. Эквивалентный Na^+/Na^+ -обмен является вариантом облегченной диффузии [20, 40]. Впервые предположение о существовании в плазматической мембране переносчика, осуществляющего электронейтральный обмен одновалентных катионов, было выдвинуто Н. Уссингом (1949). Доказательства существования такой системы были получены в опытах на эритроцитах человека, где натрий в среде инкубации или в цитоплазме замещался на литий [20]. Физиологическая роль данного ионного транспорта до сих пор не определена [64].

Считалось [20, 34], что эта система эквивалентного и неэлектрогенного трансмембранного обмена в клетках ряда тканей работает в режиме Na^+/H^+ -ПТ. Однако более поздние исследования [36, 64] не подтвердили эту гипотезу, и в настоящее время считается, что данная ионтранспортная система может быть чувствительным индикатором функционирования клеточных мембран. Дисфункция клеточных мембран, в свою очередь, может вызывать патологическое состояние или быть обусловленной какой-либо патологией [64].

Важнейшей характеристикой Na^+/Na^+ -обмена является скорость переноса ионов. Наибольшее распространение для оценки скорости получил метод определения максимальной скорости Na^+/Li^+ -ПТ через мембрану эритроцита человека, предложенный в 1980 г. М. Канесса [33]. В соответствии с этим методом эритроциты прединкубируются 3 часа в среде, содержащей 150 ммоль/л LiCl . Об интенсивности Na^+/Li^+ -обмена судят по разности скоростей выхода Li^+ в среду, содержащую 150 ммоль/л NaCl , и в среду, содержащую изотоническую смесь MgCl_2 и сахарозу. По имеющимся данным [40], более адекватное определение скорости Na^+/Li^+ -ПТ осуществляется при замене Mg^{2+} ингибирующего Na^+/K^+ -котранспорт, на холин (величина скорости Na^+/Li^+ -ПТ при этом оказывается меньшей, чем при использовании метода М. Канесса, и это необходимо учитывать при сравнении результатов исследований, полученных различными методами).

1.2. Скорость Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых людей, больных и в целой популяции. При рождении активность данной транспортной системы отсутствует или очень незначительна — $0,025 \pm 0,011$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час [27]. К 4—7-му дню жизни скорость Na^+/Li^+ -ПТ достигает величины, которая не отличается от средних значений Na^+/Li^+ -ПТ у взрослых, составляя для большинства этнических групп, в первую очередь кавказоидов, $0,225 \pm 0,018$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час и несколько меньше для негроидов [27, 38].

Повышение скорости Na^+/Li^+ -ПТ у больных ГБ (особенно у мужчин) по сравнению с таковой у нормотензивных лиц было выявлено многими исследователями. Среднее значение скорости Na^+/Li^+ -ПТ у больных ГБ было выше, чем у нормотоников, по данным отечественных исследований [13, 20], на 60—75%, а по данным зарубежных исследований [33, 60] — на 20—130%. Хотя большинством исследователей, использовавших метод М. Canessa, в качестве верхней границы нормы принято значение $0,300—0,350$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час [16] или $0,400$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час [20, 26, 33], области колебаний скорости Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых и больных ГБ в значительной степени перекрываются [15, 40, 63]. Так, по имеющимся данным [20, 30], величина скорости Na^+/Li^+ -ПТ у 15%—70% больных ГБ соответствует нормальным (менее $0,400$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час) значениям. Более того, в ряде работ вообще не было найдено различий по величине скорости Na^+/Li^+ -ПТ между нормотониками и больными ГБ [14, 39, 63, 64]. Существуют данные различных исследователей [55] о величине скорости Na^+/Li^+ -ПТ у нормотоников и больных ГБ, полученные в разных странах мира (табл. 1).

Таблица 1

Значения скорости Na^+/Li^+ -ПТ у нормотоников и больных ГБ в разных странах мира

Страны	Скорость Na^+/Li^+ -ПТ у нормотоников, ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час	Скорость Na^+/Li^+ -ПТ у больных ГБ, ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час
Германия	0,350	0,280
И т а л и я	0,225—0,248	0,301—0,360
Англия	0,280	0,530
США	0,170—0,294	0,330—0,550
Дания	0,400	0,700

Изменения скорости Na^+/Li^+ -ПТ имеют место не только при ГБ. Повышенная скорость Na^+/Li^+ -ПТ выявлена при сахарном диабете 1 и 2 типа, почечной недостаточности, гиперлипидемии, гипертонии, вызванной беременностью, алкоголизме, IgA-нефропатии [63], почечной гипертензии при отягощенной сосудистыми заболеваниями наследственности, гипокалиемии у пациентов с гипертальдостеронизмом [40], у новорожденных, матери которых испытали стресс во время беременности [27].

По данным некоторых авторов [54], гистограмма частотного распределения скорости Na^+/Li^+ -ПТ в популяции представляется непрерывной, скошенной по направлению к высоким цифрам, и общий ее вид предполагает бимодальность (гистограмма раскладывается на два распределения Гаусса). На основании анализа бимодальности этими авторами [54] предположено наличие двух групп в популяции: 72% популяции принадлежат первому типу распределения с

низким значением скорости Na^+/Li^+ -ПТ ($0,240$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час), а 28% — второму типу распределения со средним значением скорости Na^+/Li^+ -ПТ ($0,420$ ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час). По имеющимся данным [41], генетические нарушения транспорта Na^+ охватывают 25% популяции и могут быть в одном из 8 вариантов, 3 из которых сочетаются с увеличением скорости Na^+/Li^+ -ПТ, распространены у 14% популяции, причем в 8,8% популяции повышение скорости Na^+/Li^+ -ПТ сочетается с увеличением индекса массы тела (ИМТ) и уровня триглицеридов плазмы, а также с ускорением пассивного тока Na^+ .

1.3. Факторы, влияющие на скорость Na^+/Li^+ -ПТ человека. Скорость Na^+/Li^+ -ПТ подчиняется уравнению Михаэлиса—Ментена [43]: $v = V_{\text{max}}[S]/(K_m + [S])$, где V_{max} — максимальная скорость оборота, K_m — субстратное сродство, S — транспортируемый субстрат. Динамика V_{max} пропорциональна изменению количества функционирующего субстрата [63]. Величина V_{max} у здоровых людей носит характер нормального распределения [40]. K_m зависит от мембранной сцепленности и составляет у здоровых людей от 50—60 до 120—200 ммоль/л [40, 63]. Факторы, влияющие на V_{max} и K_m приведены в табл. 2.

Таблица 2

Факторы, влияющие на максимальную скорость (V_{max}) и субстратное сродство (K_m) Na^+/Li^+ -ПТ

Факторы	Литературный источник	V_{max}	K_m
Наследственные при ГБ	51	—	↓
Средовые при ГБ	51	+	—
Этническая принадлежность	38	↓ у негроидов	—
Время суток	24	+	—
Фаза менструального цикла	25	+	—
Прием алкоголя	23	↓	—
Индекс массы левого желудочка при ГБ	58	+	—
Прогестерон плазмы крови	25	+	—
Активность ренина плазмы	24	+	—
Триглицериды плазмы	40, 63	↑	—
Снижение холестерина эритроцитов	63	—	↑
Повышенная вязкость мембран	63	↓	↓
Нормальная беременность	63	↑	—
Сахарный диабет I типа без осложнений	40, 63	↑	—
Нефропатия у больных сахарным диабетом I типа	40	↓	↓
Недиабетическая нефропатия	63	↑	—
Поликистоз почек	63	—	↓
Сосудистая патология, выявленная по данным коронарной ангиографии	40		↓

Примечание: “—” — отсутствие влияния, “+” — наличие влияния, “↑” — увеличивает значение, “↓” — уменьшает значение.

У здоровых лиц и больных ГБ были выявлены корреляции величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ с уровнем креатинина крови [30], альдостерона плазмы [56], величиной систолического и диастолического АД [39, 57, 61], ИМТ [42, 57, 61]. Среднее значение скорости Na^+/Li^+ -ПТ было выше у женщин, принимавших оральные контрацептивы [63]. У больных ГБ имела место положительная корреляция величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ с уровнем мочевой кислоты [57], альбуминурией [28], индексом атерогенности [31], инсулинорезистентностью [32], увеличением инсулиноподобного росткового фактора 1 [29] и отрицательная корреляция со скоростью утилизации глюкозы [42], причем у нормотоников подобной зависимости не было. У больных ГБ с большими скоростями Na^+/Li^+ -ПТ наблюдались большой ответ по ренину на фуросемид [43], а также большой индекс массы левого желудочка сердца [40, 59], хотя в более ранней работе [53] было показано, что при наличии гипертрофии левого желудочка сердца у больных ГБ Na^+/Li^+ -ПТ снижен, а Na-K -котранспорт ускорен.

Имеются следующие доказательства генетического контроля за скоростью Na^+/Li^+ -ПТ:

1. Нормотензивные потомки больных ГБ с высокими значениями скорости Na^+/Li^+ -ПТ также имеют повышенную скорость Na^+/Li^+ -ПТ [18, 20, 40], хотя в другой работе [11] подобной зависимости не было выявлено.

2. Обнаружена мутация гена AE-1 , сочетающаяся с наследственным сфероцитозом, увеличением скорости Na^+/Li^+ -ПТ и нарушением почечной реабсорбции бикарбоната [48].

3. Наличие Hr-2-1 фенотипа у больных ГБ связано с более высокими скоростями Na^+/Li^+ -ПТ, чем наличие других Hr -типов [59].

4. Увеличенная скорость Na^+/Li^+ -ПТ, по данным авторов [20], сохранялась у животных, подвергнутых иммуносимпатэктомии или адреналэктомии.

До сих пор не определены ген, ответственный за этот ионный канал, и катализатор этого обмена. Не нашло подтверждения предположение о контроле фенотипа этого ионного обмена двумя аллелями одиночного гена [40]. В настоящее время считается, что конечный фенотип Na-Na обмена определяется на 34% влиянием главного гена, на 46% — полигенными факторами, на 20% — средовыми [40]. Изменения мембран клеток, идентичные наблюдаемым при ГБ, являются характерным следствием герпес-вирусной инфекции, в частности инфекции вирусом Эпштейна—Барра [2]. В связи с этим нельзя исключить появление различных вариантов взаимоотношения “мембранные нарушения — артериальная гипертензия” (в том числе и “носительство” мембранных нарушений без ГБ — “косметический” дефект эритроцитов), которые не являются наследственно детерминированными, то есть следствием генеративных мутаций, и могут объяснить существование ГБ с мембранными нарушениями без указаний на наследственную отягощенность этим заболеванием.

Получены следующие данные о влиянии лекарственных средств на скорость Na^+/Li^+ -ПТ у больных ГБ:

не выявлено изменения скорости Na^+/Li^+ -ПТ как при монотерапии, так и при комбинированной терапии с использованием диуретиков, антагонистов кальция, α - и β -блокаторов, центральных α -агонистов, нитратов, ингибиторов АПФ, сахароснижающих препаратов из группы бигуанидов [25, 33, 36, 40, 42, 59, 63];

определено уменьшение скорости Na^+/Li^+ -ПТ при приеме ингибиторов АПФ, не зависящее от уровня АД [45, 46];

обнаружено увеличение скорости Na^+/Li^+ -ПТ под влиянием гемосорбции с угольным сорбентом, и ее снижение в результате плазмафереза, что связано с влиянием еще неопознанного гуморального фактора [8].

Наиболее вероятными путями, непосредственно повышающими скорость Na^+/Li^+ -ПТ, в настоящее время считаются [40, 63] механизмы фосфорилирования, стимулированные инсулином; сниженная вязкость мембранных липидов; изменение элементов цитоскелета и связанных с ним наружных белков, ответственных за связывание и захват ионов.

Итак, если первоначально скорость Na^+/Li^+ -ПТ рассматривалась в качестве генетически детерминированного маркера первичной гипертензии [17, 33, 63], то результаты последующих, преимущественно одномоментных исследований вызвали сомнения по поводу диагностической значимости этого показателя, выявив большую область “перекрывания” значений скорости Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых и больных ГБ, неспецифичность изменений этого показателя и зависимость его от генетических и средовых влияний, в том числе этнических и географических.

1.4. Проспективные популяционные исследования скорости Na^+/Li^+ -ПТ. Значение квантильного метода в оценке скорости Na^+/Li^+ -ПТ.

В литературе имеются сведения о четырех завершенных проспективных исследованиях, в которых рассматривалась связь АГ со скоростью Na^+/Li^+ -ПТ. В ходе трехлетнего наблюдения 200 жителей г. Москвы [4] подтвержден бимодальный характер распределения значений скорости Na^+/Li^+ -ПТ в популяции с максимумами 0,255—0,265 ммоль Li/l эр. за час и 0,460—0,475 ммоль Li/l эр. за час. Выявлено, что у мужчин величина скорости Na^+/Li^+ -ПТ на 10—15% выше, чем у женщин, и имеет прямую независимую связь с уровнем АД, что, по мнению авторов [4], проявляется нарастанием распространенности ГБ по мере увеличения скорости Na^+/Li^+ -ПТ. У мужчин не обнаружено влияния величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ ни на распространенность ГБ в популяции, ни на возникновение новых случаев ГБ. У женщин же скорость Na^+/Li^+ -ПТ была значимо связана с распространенностью ГБ, но уступала по силе влияния возрасту, величине индекса Кетле и факторам внешней среды, имеющим высокую интенсивность воздействия.

В 1988—1992 гг. в г. Казани проводилось проспективное популяционное исследование с охватом 417 человек [15]. Результаты этого исследования подтвердили стабильность индивидуальной величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ. Среднее значение скорости Na^+/Li^+ -ПТ в группе больных ГБ было достоверно, но незначительно выше, чем в группе нормотоников. В иерархическом ряду

факторов риска развития ГБ скорость Na^+/Li^+ -ПТ следовала за уровнем диастолического АД, возрастом, ИМТ, НЛА антигенами А3 и А9, употреблением поваренной соли и наследственной отягощенностью ГБ, но предшествовала фактору сверхурочной работы, уровню систолического АД, курению, употреблению алкоголя и ряду других НЛА антигенов. За время исследования не наблюдалось преимущественного “сосредоточения” лиц с ГБ в области больших величин скорости Na^+/Li^+ -ПТ, и больные ГБ располагались по всей его шкале.

Было установлено, что наибольшее влияние на возникновение инцидентов ГБ оказывают значения скорости Na^+/Li^+ -ПТ в пределах 0,207—0,275 и 0,348—0,644 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час в сочетании с наследственной отягощенностью ГБ. В связи с этим был сделан вывод, что не существует однозначно “нормальных” (невысоких) и “патологических” (больших) величин скорости Na^+/Li^+ -ПТ, а гетерогенность ГБ ассоциируется со значениями всей шкалы скорости Na^+/Li^+ -ПТ. Полученные гистограммы распределения скорости Na^+/Li^+ -ПТ как для всей популяции, так и для больных ГБ не являлись правильными, имели черты мультимодальности, поэтому определение средних величин скорости Na^+/Li^+ -ПТ не давало исчерпывающую информацию и лишь выявляло некоторые общие тенденции сравнимых групп [15]. В связи с этим в исследовании [15] был применен также другой вариант дисперсионного анализа — квантильный метод (квантили — равные площади под кривой распределения признака), основанный на разделении кривой по величине скорости Na^+/Li^+ -ПТ на квантили и децили. С помощью этого подхода была отчетливо выявлена бимодальность распределения с максимумом при средних (II квантиль) и высоких (IV квантиль) значениях скорости Na^+/Li^+ -ПТ для: а) средних значений АД у больных ГБ; б) инцидентов ГБ у лиц с наследственной отягощенностью ГБ; в) синтропии ГБ с другими заболеваниями; г) случаев ГБ в популяции, причем оказалось, что лица с тяжелой ГБ являются носителями преимущественно средних значений скорости Na^+/Li^+ -ПТ.

Наследственная отягощенность ГБ и гипертрофическая величина толщины межжелудочковой перегородки сердца преимущественно ассоциировались со средними (II квантиль) и повышенными (III квантиль) значениями скорости Na^+/Li^+ -ПТ. Ранговые позиции факторов риска развития ГБ в квантилях резко различались. Так, в разных квантилях направленность влияния некоторых НЛА антигенов оказалась дискордантной, например для лиц IV квантиля скорости Na^+/Li^+ -ПТ антиген А9 являлся фактором риска развития ГБ (антиген-“провокатор”), тогда как во II квантиле он оказался фактором “антириска” (антиген-“протектор”). Следует подчеркнуть, что ассоциации НЛА антигенов, обнаруженные для больных из различных квантилей скорости Na^+/Li^+ -ПТ, были показаны для антигенов, которые формируют различия между этническими группами — А3, А9, В5. Также было обнаружено, что носители средних значений (II квантиль) скорости Na^+/Li^+ -ПТ имели наибольшее содержание натрия в плазме крови и в эритроцитах.

По совокупности признаков наиболее ранимыми и тяжелыми в исследуемой популяции были больные ГБ со значениями скорости Na^+/Li^+ -ПТ в пределах 0,207—0,275 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час (II квантиль).

Безусловно, само разделение людей по квантилям скорости Na^+/Li^+ -ПТ является чисто математическим приемом, и такое ранжирование лишь в известной мере может соответствовать тем интервалам величин скорости Na^+/Li^+ -ПТ, которые могли бы быть оптимальны для выделения генетически более или менее однородных групп. Тем не менее продуктивность такого подхода подтверждена не только в ходе исследований [15], выявивших обособленность гипертоников в квантилях скорости Na^+/Li^+ -ПТ, но и в работах [10, 21, 22], показавших различия по типу вегетативного реагирования и биотипологическим комплексам для здоровых лиц, относящихся к различным квантилям скорости Na^+/Li^+ -ПТ.

Обнаружена неравномерность распространности инфаркта миокарда (ИМ) с Q-зубцом в квантилях Na^+/Li^+ -ПТ с наибольшей частотой встречаемости в границах II квантиля [12]. При этом больные ИМ II квантиля оказались в среднем на 13 лет моложе, чем больные ИМ IV квантиля; отличия были найдены и по другим характеристикам. Важно, что сопутствующая инфаркту миокарда гипертоническая болезнь в процентном отношении была одинаково распределена по всем квантилям.

Исследованиями в г. Габио (Италия) проспективно (в течение 6 лет) были охвачены 1729 лиц, нормотензивных в начале наблюдения [35, 44]. При использовании квантильного анализа число новых случаев ГБ было максимальным в наибольших квантилях скорости Na^+/Li^+ -ПТ (для мужчин при значениях скорости Na^+/Li^+ -ПТ более 0,376 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час, для женщин — более 0,311 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час). После завершения исследования на основании множественного логистического регрессионного анализа было сделано заключение, что при прочих равных условиях увеличение скорости Na^+/Li^+ -ПТ с 0,127 ммоль $\text{Li}/\text{л}$ эр. за час повышает риск развития ГБ в 1,23 раза. Линейная зависимость между величиной скорости Na^+/Li^+ -ПТ и приростом АД и ИМТ была обнаружена и в ходе проспективного (в течение 12 лет) наблюдения 124 мужчин [61].

Итак, результаты проспективных исследований подтверждают, что скорость Na^+/Li^+ -ПТ представляет собой один из промежуточных фенотипов тех патологических процессов, конечным результатом которых является повышение АД, и поэтому может рассматриваться в качестве маркера патогенетически различных групп ГБ. В то же время анализ данных проспективных исследований показывает, что численность больных ГБ, у которых можно обнаружить большие величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ, меняется в различных популяциях, что может свидетельствовать о влиянии генетической неоднородности разных популяций, расовых, этнических и средовых (географических) факторов. Например, в популяции г. Казани лишь у 1/4 части больных была высокая скорость Na^+/Li^+ -ПТ [15]. Также на основании указанных факторов могут быть объяснены различия в появлении новых случаев ГБ в популя-

ции при повышении величины скорости Na^+/Li^+ -Пт (линейная зависимость для популяции г. Габио и бимодальная — для популяции г. Казани). Поэтому диагностическое значение величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ необходимо рассматривать с учетом популяционной нормы.

2. Скорость Na^+/Li^+ -ПТ в решении проблем цереброваскулярных осложнений гипертонической болезни. Известно, что опасность ГБ во многом связана с развитием различных цереброваскулярных осложнений [7]. Современные методы нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансная томография (МРТ), выявили значительный полиморфизм сосудистых поражений головного мозга при ГБ, включая клинически бессимптомные [1, 3, 6]. В то же время до сих пор не решен вопрос о том, какие факторы обуславливают развитие определенных форм нарушения кровообращения головного мозга у отдельных индивидуумов, страдающих ГБ.

Эпидемиологические исследования [49, 50] показали тесную, непрерывную и почти линейную взаимосвязь между обычным для человека уровнем АД и частотой развития инсультов в целой популяции, включая первичные и повторные, обширные и малые, лакунарные инсульты. Не имеется порогового уровня АД, ниже которого не наблюдалось бы дальнейшего снижения риска развития инсульта. Однако известно, что возникновение сосудистой патологии головного мозга связано не только с уровнем АД, но и с генетическими и средовыми факторами: обнаружена достоверная, но незначительная корреляция между возникновением инсультов и наличием D-аллеля гена ангиотензинпревращающего фермента [53]. Спонтанно гипертензивные крысы, склонные к инсультам (SHRSP), в отличие от других спонтанно гипертензивных особей (SHR), характеризуются повышенной чувствительностью к солевой нагрузке [47]. Более того, в настоящее время проводится многоцентровое исследование PROGRESS, одна из целей которого заключается в определении, предрасполагает ли определенный генотип к развитию повторного мозгового инсульта и прогрессированию нарушений когнитивных функций. Выявление прогностических факторов отдельных форм сосудистой патологии головного мозга у больных ГБ, среди которых наиболее информативны генотипические, позволило бы осуществлять более эффективную профилактику и дифференцированную терапию церебральных поражений. Исследования в этой области являются одним из приоритетных направлений в современной кардионеврологии.

Полиморфизм церебральных осложнений ГБ, вероятно, связан и с гетерогенностью самой ГБ. Использование скорости Na^+/Li^+ -ПТ в качестве маркера патогенетически различных групп ГБ открывает определенные перспективы в изучении патогенеза церебральных осложнений ГБ. Нами предварительно выявлена взаимосвязь величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ и выраженности изменений, определяемых при МРТ головного мозга у больных с гипертонической ангиоэнцефалопатией [9]. В этой связи представляет интерес анализ форм нарушений кровообращения головного мозга при различных патогенетических вариантах ГБ, вы-

деленных с учетом величины скорости Na^+/Li^+ -ПТ через мембрану эритроцитов.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Скорость Na^+/Li^+ -ПТ — чувствительный индикатор функционирования клеточных мембран, отражающий сочетанное влияние генетических и средовых факторов. Одним из способов раздельного учета этих влияний может быть определение кинетических характеристик данного обмена (V_{max} и K_m). Условием эффективности продолжения исследований скорости Na^+/Li^+ -ПТ является стандартизация используемых методов.

2. По величине скорости Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых лиц можно судить о принадлежности индивидуума к определенному биотипу. Повышенные скорости Na^+/Li^+ -ПТ у здоровых лиц, как правило, являются индикаторами отягощенной сосудистыми заболеваниями наследственности, грубой истохаемости вегетативного реагирования, неблагоприятных средовых воздействий.

3. Определение скорости Na^+/Li^+ -ПТ не имеет большого значения как предиктор ГБ, однако оно помогает на клеточном уровне понять патогенез этого заболевания, подтверждает его гетерогенность и создает перспективы для своевременной диагностики, адекватной терапии и профилактики патогенетически различных вариантов ГБ и ее церебральных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Н.Н., Беличенко О.И.// Тер. арх. — 1996. — № 9. — С. 26—31.
2. Ананьева П., Алекберова З.С., Баринский И.Ф., Навасова В.А.// Тер. арх. — 1983. — № 7. — С. 140—146.
3. Богданов Э.И., Менделевич Е.Г.// Неврол. вестн. — 1996. — Вып. 3—4. — С. 9—13.
4. Бритов А.Н., Кобаль А.М., Орлов С.Н. и др.// Кардиология. — 1991. — № 8. — С. 54.
5. Бубнов И.И., Арабидзе Г.Г., Максимова Н.В. и др.// Тер. арх. — 1993. — № 12. — С. 16—19.
6. Верецагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. — М., 1997.
7. Голин Е.Е., Шмырев В.И.// Тер. арх. — 1997. — № 4. — С. 5—10.
8. Елисейев А.О., Петров В.В., Куценко А.И. и др.// Кардиология. — 1991. — № 1. — С. 87—89.
9. Заббарова А.Т., Ослопов В.Н. Новое в медицине: Сб. научн. тр. Казанского госуд. мед. ун-та. — Казань, 1999.
10. Исмагилов М.Ф., Хасанова Д.Р., Ослопов В.Н., Хасанов Н.Р.// Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — № 8. — С. 48—49.
11. Кобаль А.М. Скорость натрий-литиевого противотранспорта эритроцитов. Роль в развитии артериальной гипертонии (популяционное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
12. Латфуллин И.А., Ахметзянов В.Ф., Ослопов В.Н.// Казанский мед. ж. — 1999. — № 5. — С. 353—355.
13. Люсов В.А., Постнов И.Ю., Орлов С.Н., Рижский Г.Г.// Кардиология. — 1983. — № 8. — С. 24—26.
14. Орлов С.Н., Кузнецов С.Р., Колосова И.А., Макаров В.Л.// Биохимия. — 1994. — Т. 59. — Вып. 5. — С. 639—647.

15. *Ослопов В.Н.* Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — Казань, 1995.
16. *Петров В.В., Арабидзе Г.Г., Левицкий Д.О. и др.*//Тер. арх. — 1990. — № 6. — С. 124.
17. *Постнов И.Ю.* Проницаемость мембран эритроцитов для натрия при первичной гипертензии (гипертонической болезни и спонтанной гипертензии крыс) и некоторых вторичных гипертензиях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1983.
18. *Постнов И.Ю., Люсов В.А.*//Кардиология. — 1985. — № 1. — С. 47—50.
19. *Постнов Ю.В., Орлов С.Н.* Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М., 1987.
20. *Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Шевченко А.С.*//Кардиология. — 1975. — № 10. — С. 88—92.
21. *Хасанов Н.Р.* Вариабельность ритма сердца и особенности вегетативной регуляции у лиц с пограничной артериальной гипертензией при различных значениях скорости натрий-литиевого противотранспорта в эритроцитах: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — Казань, 1996.
22. *Хасанова Д.Р.* Мембранные основы синдромов вегетативной дисфункции: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — Казань, 1999.
23. *Adebayo G.I., Gaffney P., Buggy D., Feely J.*//Alcohol. — 1994. — Vol. 5. — P. 367—370.
24. *Adebayo G.I., Gaffney P., Sinnott M., Feely J.*//Eur. J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 2. — P. 131—135.
25. *Adebayo G.I., Hemeryck L., Hall M. et al.*//Clin. Sci-Colch. — 1997. — Vol. 1. — P. 29—34.
26. *Adragna N.S., Canessa M.L., Solomon H. et al.*//Hypertension. — 1982. — Vol. 4. — P. 795—804.
27. *Agam G., Deutsch I., Karplus M., Livne A.A.*//Biol. Neonate. — 1993. — Vol. 1. — P. 13—17.
28. *Andronico G., Ferrara L., Mangano M. et al.*//Hypertension. — 1998. — Vol. 31 (part. 1) — P. 110—113.
29. *Andronico G., Mangano M.T., Nardi E. et al.*//J. Hypertens. — 1993. — Vol. 10. — P. 1097—1101.
30. *Brugnara C., Corrocher R., Foroni L. et al.*//Hypertension. — 1983. — Vol. 5. — P. 529—534.
31. *Caballero-Oliver A., Stiefel-Garcia-Junco P., Garcia-Donas-Lopez M.A. et al.*//Med. Clin. Barc. — 1995. — Vol. 20. — P. 768—773.
32. *Canessa M.*//Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1994. — Vol. 5. — P. 511—517.
33. *Canessa M., Adragna N., Solomon H.S. et al.*//New Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 302. — P. 772—776.
34. *Canessa M., Brugnara C., Escobales N.*//Hypertension. — 1987. — Vol. 10. — Suppl. 1, I-4-I-II.
35. *Cirillo M., Laurenzi M., Panarelli W. et al.*//Hypertension. — 1996. — Vol. 6. — P. 1305—1311.
36. *Delva P., Pastori C., Degan M. et al.*//Eur. J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 1. — P. 64—70.
37. *Garay R., Senn N., Ollivier J.P.*//Am. J. Med. Sci. — 1997. — Vol. 307. — P. 120—125.
38. *Hardman T.C., Croft P., Morrish Z. et al.*//J. Hum. Hypertens. — 1998. — Vol. 1. — P. 29—34.
39. *Hardman T.C., Dubrey S.W., Soni S., Lant A.F.*//J. Hum. Hypertens. — 1995. — Vol. 7. — P. 589—596.
40. *Hardman T.C., Lant A.F.*//J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14. — P. 695—703.
41. *Hasstedt S.J., Hunt S.C., Wu L.L., Williams R.R.*//Genet. Epidemiol. — 1994. — Vol. 6. — P. 553—568.
42. *Herlitz H., Landin K., Widgren B.*//J. Intern. Med. — 1996. — Vol. 3. — P. 235—240.
43. *Kaplan N., Kem D., Holland O. et al.*//Ann. Intern. Med. — 1976. — Vol. 84. — P. 639—645.
44. *Layrenzi M., Cirillo M., Panarelli W. et al.*//Circulation. — 1997. — Vol. 3. — P. 581—587.
45. *Layrenzi M., Trevisan M.*//Hypertension. — 1989. — Vol. 13. — P. 408—415.
46. *Lerche H., Mitrovic N., Lehmann-Horn F.*//Fortschr. Neurol. Psychiatr. — 1997. — Vol. 11. — P. 481—488.
47. *Levy B.I., Poitevin P., Duries M. et al.*//J. Hypertens. — 1997. — Vol. 15. — P. 251—258.
48. *Lima P.R., Gontijo J.A., Lopes-de-Faria J.B. et al.*//Blood. — 1997. — Vol. 7. — P. 2810—2818.
49. *MacMahon S., Peto R., Culter J. et al.*//Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 765—774.
50. *Omae T., Ueda K.*//J. Hypertens. — 1988. — Vol. 6. — P. 343—349.
51. *Rutherford P.A., Thomas T.H., Wilkinson R.*//Biochem. Mol. Med. — 1997. — Vol. 1. — P. 106—112.
52. *Saito T., Kai N., Yamamoto K.*//Europ. Heart J. — 1989. — Vol. 10. — P. 931.
53. *Sharma P.*//J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 64. — P. 227—230.
54. *Sing Ch. F., Boerwinkle E., Turner S.T.*//Clin. and exper. theory and practice. — 1986. — Vol. 8. — P. 623—651.
55. *Smith J.B., Ash K.O., Hunt S.C. et al.*//Hypertension. — 1984. — Vol. 6. — P. 159—166.
56. *Strazzullo P., Cappuccio F.P., Miller M.A. et al.*//J. Hum. Hypertens. — 1994. — Vol. 3. — P. 199—204.
57. *Strazzullo P., Cappuccio F.P., Trevisan M. et al.*//J. Hypertens. — 1993. — Vol. 8. — P. 815—822.
58. *Thomas T.H., Rutherford P.A., West I.C., Wilkinson R.*//Eur. J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 4. — P. 235—240.
59. *Tournoy K.G., Delanghe J.R., Duprez D.A., De-Buyzere M.L. et al.*//Clin. Chim. Acta. — 1996. — Vol. 1. — P. 39—55.
60. *Trevisan M., Ostrov D., Cooper R. et al.*//Hypertension. — 1983. — Vol. 5. — P. 363—367.
61. *Trevisan M., Strazzullo P., Cappuccio F. et al.*//Am. J. Hypertens. — 1996. — Vol. 11. — P. 1132—1135.
62. *Turner S.T., Sing Ch.F.*//J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14. — P. 829—837.
63. *West I.C., Rutherford P.A., Thomas T.H.*//J. Hypertens. — 1998. — Vol. 16. — P. 3—13.
64. *Zerbini G., Mangili R., Gabellini D., Pozza G.*//Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 4. — P. 1373—1379.

Поступила 17.12.99.

АПОПТОЗ: ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.В. Бойчук, И.Г. Мустафин, Р.С. Фассахов

Кафедра патофизиологии (зав. — проф. М.М. Миннибаев) Казанского государственного медицинского университета, Республиканский центр по борьбе со СПИДом (главврач — О.М. Романенко), кафедра аллергологии (зав. — проф. Р.С. Фассахов) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Различают две формы гибели клеток — некроз и апоптоз. Некроз представляет собой гибель клеток под воздействием внешних по отношению к клетке агентов повреждающего характера и неадекватных условий внешней среды (изменения рН, механические воздействия, изменение температурного режима, воздействие факторов, повреждающих клеточную мембрану и др.). Некроз проявляется в набухании клетки, сопровождается разрывом мембран вследствие повышения их проницаемости и выходом содержимого клетки в окружающую среду. Гибель клеток в результате некроза наблюдается, в частности, при воспалительных реакциях.

Апоптоз (с греч. “опадание листьев”) представляет собой процесс программированной клеточной гибели (ПКГ), “физиологическая” сущность которой [1] проявляется изменениями как в ядре и цитоплазме клетки, так и в клеточной мембране. В ядре имеют место конденсация хроматина, kariопикноз и последующая его фрагментация. Кроме того, фрагменты ядра, ограниченные мембраной, обнаруживаются за пределами клеток. Иначе их называют апоптотическими тельцами, которые впоследствии подвергаются фагоцитозу. В цитоплазме наблюдаются расширение эндоплазматического ретикулума, конденсация и сморщивание гранул, а также снижение трансмембранного потенциала митохондрий. Изменение в клеточной мембране включает повышение ее проницаемости для небольших молекул (например, пропидия йодида). Морфологически мембрана утрачивает “ворсинчатость” и образует пузырьвидные вздутия. Вследствие реорганизации клеточной мембраны на ее поверхности начинают экспрессироваться некоторые молекулы, не обнаруживаемые в норме (фосфосерин, тромбоспондин и др.).

Одним из признаков, отличающих апоптоз от некроза, является “незаметное” для организма уничтожение клеток, не сопровождающееся повреждением окружающих тканей. Например, по механизму апоптоза элиминируются из организма “стареющие” клетки, ареактивные лимфоциты в процессе их дифференцировки, происходят циклическая регрессия и возрастная инволюция некоторых тканей и органов (в частности, тимуса, половых желез). Таким образом, апоптоз следует рассматривать как необходимое условие существования организма и поддержания его гомеостаза. В наиболее общей форме назначение апоптоза состоит в сохранении постоянства численности клеток, их соотношения и удалении генетически дефектных клеток.

Существует ряд методов, с помощью которых можно исследовать апоптоз, в частности изменения в ядре, цитоплазме клетки, а также в клеточной мембране.

Методы определения изменений в ядре:

1. Цитофлюорометрия с предварительной обработкой клеток красителем йодистым пропидием. Метод основан на выявлении потери клетка-

ми части хроматина при апоптозе. При обработке клеток краситель проникает в апоптотические клетки и взаимодействует с ДНК, что приводит к обнаружению клеток с гиподиплоидным содержанием ДНК методом проточной цитофлюорометрии [45].

2. Электрофоретическое разделение ДНК. экстрагируемой из клеток, и выявление разрывов ДНК (“феномен лесенки”) [8].

3. Выявление разрывов ДНК методом встраивания в участки разрывов меченых олигонуклеотидов и анализ полученных результатов с помощью цитофлюорометрических и морфологических методов (TUNEL-метод — TdT-mediated dUTR-biotin nick end-labeling) [29].

4. Электронная микроскопия с регистрацией указанных выше морфологических изменений [20].

Методы определения изменений в цитоплазме:

1. Измерение трансмембранного митохондриального потенциала. При обработке клеток липофильными катионными флюорохромами, тропными к внутренней поверхности митохондриальной мембраны, отмечают снижение трансмембранного потенциала митохондрий. Для этого используют следующие флюорохромы: родамин (Rh123) [16], йодид тетраэтилбензоимидазолкарбоцианина (JC-1) [13], йодид дигексилоксакарбоцианина (DiOC6) [34], хлорометил-X-розамин (CMXRos) [34].

2. Измерение массы митохондрий с помощью флюорохрома NaO (акридного оранжевого) [35].

3. Измерение рН внутри клеток — тенденция к закислению при апоптозе [32].

4. Выявление BcL-2, который содержится, в частности, на наружной митохондриальной мембране, и относится к эндогенным факторам защиты клеток от программированной клеточной гибели [52].

5. Измерение генерируемых клеткой активных форм кислорода [26].

Об изменениях клеточной мембраны могут свидетельствовать:

1. Обнаружение на поверхности клеток молекул, экспрессирующихся при апоптозе,

по окраске клеток с использованием флюорохрома аннексина V, с помощью которого выявляют молекулы фосфотидилсерина [19, 30];

по окраске клеток с помощью флюорохрома мероцианина (MC540), которая позволяет обнаружить асимметрию липидного слоя клеточной мембраны [50];

по определению на поверхности клеток Fas-рецептора (CD95-антигена), воспринимающего с поверхности клеток сигнал гибели и передающего его внутрь клетки [3, 31]. Наличие этого маркера отражает готовность клетки к апоптозу.

2. Снижение экспрессии ряда антигенов на поверхности клеток (определение антигенов CD4 и CD8 у тимоцитов [15, 57], CD45 у лимфоцитов [9], CD16 (Fc RIII), а также адгезивных молекул у нейтрофилов [17, 18].

3. Изменение проницаемости клеточной мембраны, которые наблюдаются при апоптозе (окрашивание клеток диацетатом флюоресцина и этидиумом бромидом: в первом случае имеет место снижение, во втором — повышение интенсивности окрашивания клеток [49]).

Изменения в клетках при апоптозе приводят также к сдвигу показателей их прямого и бокового рассеивания, оцениваемых методом проточной цитометрии [21].

Морфологические и биохимические изменения при ПКГ происходят одновременно, и их определение позволяет представить последовательность событий, развивающихся в ядре, цитоплазме и клеточной мембране. Получаемые различными авторами данные порой противоречивы и обусловлены, в частности, применением различных методов индукции апоптоза, его оценки, а также использованием различных типов клеток. Так, сравнительный анализ изменений ДНК и плазматической мембраны выявил следующее:

1. Окрашивание клеток МС540 и изменение показателей прямого рассеивания происходят раньше, чем фрагментация ДНК [44]. Эти данные получены на модели индукции апоптоза В-лимфоцитов у мышей.

2. Нарушение структуры липидного слоя клеточной мембраны и конденсация хроматина происходят примерно в одно и то же время [30]. Однако другими авторами показано, что изменения мембраны, оцениваемые с помощью МС540, происходят после конденсации хроматина [11].

Данные, касающиеся взаимосвязи изменений трансмембранного потенциала митохондрий, фрагментации ДНК, изменений проницаемости клеточной мембраны и их очередности также неоднозначны. С одной стороны, показано, что митохондрии остаются интактными в периоде ранней фрагментации ДНК. На ранних этапах не изменяется и проницаемость клеточной мембраны. Функциональные изменения в митохондриях оценивали с помощью флюорохромов Rh123, JC-1 и NAO, а проницаемость мембраны — с помощью йодистого пропидия. Данные о фрагментации ДНК были получены на основании ее электрофореза в агарозном геле, а также по обнаружению гиподиплоидного пика с использованием пропидия йодидом методом проточной цитофлюорометрии [14]. С другой стороны, большая часть данных позволяет предположить, что снижение митохондриального потенциала предшествует фрагментации ДНК [37, 53, 58, 61, 62]. Изменение величины трансмембранного потенциала митохондрий предшествует также и ряду изменений клеточной мембраны (например, экспрессии на наружной поверхности молекул фосфатидилсерина) [62]. Отсюда можно заключить, что снижение трансмембранного потенциала митохондрий является наиболее ранним признаком апоптоза и определяет дальнейшие процессы ПКГ. В частности, показано, что у клеток с меньшим значением митохондриального потенциала фрагментация ДНК происходит быстрее (от 15 минут до нескольких часов) [61].

Тесная корреляция снижения трансмембранного потенциала митохондрий и фрагментации ДНК — основных критериев апоптоза — подтверждается следующими фактами:

а) при дексаметазон-индуцированном апоптозе тимоцитов наблюдаются оба явления, в то же время блокада мРНК и синтеза белка подавляла развитие апоптоза, также затрагивая эти процессы [36];

б) блокада каспазы ICE (см. ниже) предотвращает индуцированное снижение трансмембранного потенциала митохондрий [10];

в) супрессия опухолевого гена p53 предотвращает индуцированное снижение трансмембранного потенциала митохондрий и фрагментацию ДНК [10].

На основании изложенных фактов можно предположить следующую этапность развития процессов апоптоза.

Конденсация хроматина, наблюдаемая при апоптозе, начинается уже примерно через один час после запуска ПКГ. В этот же период происходит падение трансмембранного потенциала митохондрий. Клеточная мембрана изменяется либо в это же время, либо следует за конденсацией хроматина. В целом проницаемость клеточной мембраны повышается через 3—5 часов. Затем ядро фрагментируется ввиду ферментативного расщепления ДНК. На начальных этапах образуются крупные фрагменты, включающие от 700 до 50 тыс. пар оснований. Одновременно продолжают процессы конденсации хроматина и инвагинации ядерной мембраны. На более поздних этапах наблюдается дальнейшая деградации ДНК, сопровождающаяся межнуклеосомальными разрывами. Процесс обычно завершается в течение суток.

Реакции, обуславливающие апоптоз, энергонезависимы, что отличает его от некроза. Некротические реакции энергонезависимы и начинаются с изменений проницаемости клеточной мембраны, проявляются в беспорядочной деградации ДНК, набухании и увеличении размера клеток.

Несмотря на ведущую роль деградации ДНК в развитии апоптоза, он может развиваться и в безъядерных клетках. В этих клетках также могут снижаться трансмембранный потенциал митохондрий, накапливаться токсические кислородные продукты. Это свидетельствует о том, что деградации ДНК не является критерием, определяющим апоптоз клеток, но тем не менее ее можно считать одним из его проявлений. Гибель клеток наступает, вероятно, намного раньше деградации ДНК. Ее причиной может стать, например, дефицит энергии, обеспечивающий репарацию поврежденной ДНК [5].

Известно множество экзогенных и эндогенных факторов, воздействие которых способно индуцировать апоптоз, либо, наоборот, препятствовать данному процессу. Следует отметить, что для различных клеток одни и те же факторы могут проявлять себя как индукторы, так и как ингибиторы апоптоза. В частности, ряд цитокинов, традиционно относимых к факторам, ингибирующим апоптоз у одних типов клеток, могут оказывать противоположное действие на другие типы клеток. Например, ИЛ-10 ингибирует апоптоз у перитонеальных макрофагов [6], но индуцирует апоптоз у Т-лимфоцитов [43] и моноцитов периферической крови [7]. γ -ИФН запускает апоптоз у клеток костного мозга, активированных макрофагов, но подавляет его у моноцитов [7]. Более того, в зависимости от функционального состояния одних и тех же клеток эффект цитокинов может быть разнонаправленным: для ранних активированных В-клеток ИЛ-10 является ингибитором апоптоза, а для поздних — его индуктором [27].

Представляется целесообразным систематизировать эти факторы по направленности их действия.

Индукторы апоптоза:

1. К факторам экзогенного происхождения относят цитокины: β -TGF (трансформирующий фактор роста), TNF (фактор некроза опухоли), ИЛ-1, γ -ИФН, ИЛ-10 (возможен разнонаправленный эффект — см. выше); глюкокортикоиды; ионы Ca^{2+} ; отсутствие в среде ростковых факторов; потерю контакта клеток с матриксом; ней-

ротрансмиттеры (дофамин, глутамин); термическое воздействие и УФ-излучение; вирусы; бактериальные токсины; химиопрепараты (цисплатин, доксорубин, метотрексат и др.); этанол, β -амилоидный пептид; оксиданты.

2. К факторам эндогенного происхождения относят онкогены *c-myc*, *rel*, *E1A*; опухолевый супрессор *p53*; ген *Nur77*, кодирующий белок стероидного рецептора.

Ингибиторы апоптоза:

1. К факторам экзогенного происхождения относят цитокины (ИЛ-2, 3, 4, 5, альфа-интерферон, факторы роста); андрогены и эстрогены; ионы Zn^{2+} ; нейтральные аминокислоты; гены различных вирусов (*p35* бакуловируса, *LMP1* вируса Эпштейна—Барра, γ -1.34.5 вируса герпеса, *E1B* аденовируса и др.).

2. К факторам эндогенного происхождения принадлежат протоонкоген *Bcl-2*, а также белки этого же семейства *Bcl-x*, *Bfl1*, *Mcl1* и др.

Наиболее известными экзогенными факторами являются цитокины. Их влияние на процессы апоптотической гибели клеток неоднородно. Например, *TNF* индуцирует апоптоз опосредованно через один из двух своих рецепторов *p55* (*TNFR1*), имеющий так называемый “цитоплазматический домен гибели” *TRADD*. Механизм индукции данного типа включает воздействие на указанный выше домен, а затем последовательно на *FADD* (*Fas-associated death domain*) и *RIP* (*Receptor interacting protein*), что приводит к последующей активации каспаз и эндонуклеаз (*DNKазы I и II*), расщепляющих *DNK*. Аналогичный механизм имеет апоптоз клеток, опосредованный через *Fas*-рецептор (*CD95*). Он также включает активацию каспаз и *DNKаз*. Экспрессия *Fas*-рецептора и воздействие на клетку *TNF* тесно взаимосвязаны. Показано, что под влиянием *TNF* “ранние” кроветворные клетки начинают экспрессировать до этого отсутствующий *Fas*-рецептор с одновременным снижением образования внутреннего фактора защиты *Bcl-2* (см. ниже).

К классическим индукторам апоптоза относят также трансформирующий фактор роста, вызывающий апоптоз тучных клеток, гепатоцитов, эпителиальных клеток, фибробластов и других клеток.

В отличие от *TNF* и β -*TGF*, ряд других цитокинов обладает противоположным эффектом. В частности, присутствие в клеточной культуре интерлейкинов 2, 3, 4, 5, 10, γ -интерферона, колониестимулирующих и гемopoэтических факторов препятствует преждевременной гибели клеток *in vitro*.

Антигены и митогены, считающиеся активаторами клеток, при определенных условиях могут индуцировать апоптоз [4, 55]. Было показано, что инкубация лимфоцитов доноров с фитогемагглютинином (ФГА) приводила к образованию части гиподиплоидных клеток, обнаруживаемых после окраски *PI* с помощью проточной цитофлуориметрии [2]. Сигнал к развитию апоптоза может передаваться также через рецепторы, считающиеся традиционно активационными для клеток (например, через рецептор *CD3* у лимфоцитов). Поэтому этот тип апоптоза называют активационным. При этом для запуска апоптоза через активационные рецепторы необходимо выполнение ряда условий: отсутствие в среде интерлейкинов и костимуляций через другие рецепторы (например, *CD28* и *CD40* для Т- и В-лимфоцитов соответственно).

К традиционным экзогенным индукторам относят кортикостероиды. Механизм их действия обусловлен проникновением в клетку и воздей-

ствием на ядерные рецепторы. Однако эта активность реализуется не на всех типах клеток. Наиболее чувствительными являются кортикальные тимоциты и лимфоциты. Эозинофилы также лабильны к действию глюкокортикоидов, и эффект индукции апоптоза продемонстрирован как *in vivo*, так и *in vitro* (см. ниже).

Повышение внутриклеточного содержания Ca^{2+} создает условия для развития апоптоза [12], и этот процесс можно смоделировать воздействием кальциевых ионофоров на клетку [38]. Механизм этого явления, вероятно, связан с активацией фосфатазы кальциневрина, способствующий образованию факторов транскрипции, регулирующих клеточный цикл. Помимо этого, в присутствии Ca^{2+} происходит либо непосредственная активация Ca^{2+} -зависимых эндонуклеаз, либо их активация через активацию Ca^{2+} -зависимых протеаз, фосфатаз и фосфолипаз [23, 46, 51], что влечет за собой деградацию *DNK*. Тем не менее активация эндонуклеаз и следующая за ними деградация *DNK* не являются “смертным приговором” для клетки. В пользу этого свидетельствуют факты наличия ПКГ у энуклеированных клеток. Вероятнее всего, клетка погибает при активации репаративных процессов, активизирующихся после начала фрагментации *DNK*. Активация полимеразы и лигазы, “ремонтирующих” поврежденную *DNK*, и последующая реализация ими своих функций сопровождаются резким уменьшением энергозапасов клетки, приводящим в конечном итоге к ее гибели.

Bcl-2 и ряд других белков (*Bcl-x1*, *Mcl1* и др.) локализованы на наружной поверхности митохондриальной и регулируют заряд их трансмембранного потенциала, снижение величины которого также является одним из проявлений апоптоза клеток. Белок *Bcl-2* также обнаружен на цитозольной стороне эндоплазматической сети. Данный белок входит в состав комплекса ядерной поры, регулируя ионный состав пространства между наружной и внутренней ядерными мембранами, содержащими, как известно, большие запасы Ca^{2+} . Показано, что *Bcl-2* ингибирует апоптоз клеток, вызванный кальциевыми ионофорами. Противоположный эффект проявляет гомодимер *Bax/Bax*, активирующий сериновые протеазы. Разность соотношения данных белков определяет дальнейший путь жизнедеятельности клетки.

Запуск апоптоза под действием белка *p53* обусловлен способностью, с одной стороны, воспринимать сигнал о наличии нерепарированной *DNK* с последующим подавлением эндогенных факторов защиты (например, *Bcl-2*), а с другой — опосредованно активировать сериновые протеазы (через стимуляцию гомодимера *Bax/Bax*), фрагментирующие *DNK*. Синтез белка *p53* стимулирует облучение, цитостатики и др. Мутации генов, кодирующих синтез белка *p53*, обуславливают длительное выживание клеток и их частое озлокачествление.

Следовательно, процессы клеточного апоптоза могут реализоваться в двух случаях:

1. Под влиянием экзогенных факторов, действующих специфически и через специализированные рецепторы (*Fas*-рецептор), либо неспецифически — через рецепторы, выполняющие другие функции (*FНО*-рецептор, рецепторы для глюкокортикоидов и др.). Кроме того, сигнал к развитию апоптоза может передаваться через рецепторы, считающиеся традиционно активационными для клеток (см. выше). В зависимости от типа клеток и условий, в которых они находятся, один и тот же сигнал таким образом может индуцировать апоптоз и препятствовать его развитию.

2. Отсутствие или недостаточность внутренних факторов, препятствующих развитию апоптоза.

Приступая к обсуждению вопроса о роли апоптоза в патогенезе различных заболеваний, мы должны повторно отметить, что данный процесс является разновидностью клеточной гибели, необходимой для поддержания гомеостаза организма и обуславливающей его нормальную жизнедеятельность.

Повышенная активация ПКГ служит одним из звеньев СПИДа, нейродегенеративных и мисодиспластических заболеваний, ишемических повреждений различных органов. Ингибирование процессов ПКГ наблюдается, например, при опухолевых процессах, аутоиммунных и вирусных заболеваниях. Данное высказывание можно отнести и к заболеваниям, сопровождающимся клеточной инфильтрацией тканей, в частности атопическим.

Главными действующими "лицами" аллергических реакций являются лимфоциты и эозинофилы, обнаруживаемые, в частности, при бронхиальной астме (БА) в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и мокроте в повышенном количестве. Количество этих клеток бывает особенно большим при "отсроченных" аллергических реакциях [42]. Эозинофил является одной из главных клеток-эффекторов, участвующих в патогенезе различных аллергических заболеваний, в том числе БА. Клиническая картина заболевания тесно взаимосвязана с функциональной активностью гранулоцитов данного вида. В частности, в периферической крови больных атопической формой БА и поллинозом количество эозинофилов низкой плотности, представляющих пул активированных клеток, в стадии обострения значительно превышает их количество в периоде ремиссии [22]. Однако гораздо большее значение в патогенезе атопических заболеваний имеет содержание эозинофилов в различных тканях. В процессе миграции эозинофилов в легкие при БА происходит их активация, а хемотактические стимулы (ГМ-КСФ, ИЛ-5, ФАТ и др.) способствуют также и реализации эозинофилами их эффекторных функций в тканях. Наличие в гранулах эозинофилов широкого спектра "агрессивных" ферментов и белков во многом определяет клиническую картину БА, и отнюдь не случайно термин БА отождествляют с термином "хронический эозинофильный десквамирующий бронхит" [54].

Исследование эозинофилов в мокроте больных с обострением БА до и после 2-недельного лечения глюкокортикоидами выявило существенное увеличение числа клеток, претерпевающих апоптоз. Данное изменение сопровождалось улучшением функций внешнего дыхания, последующим уменьшением тканевой эозинофилии и появлением составных компонентов эозинофилов внутри макрофагов [60].

В опытах *in vitro* убедительно доказана роль глюкокортикоидов как индукторов апоптоза эозинофилов. Эффект был специфичным, так как блокировался антагонистом глюкокортикоидных рецепторов RU38486 [47]. В аналогичных условиях дексаметазон блокировал апоптоз нейтрофилов [39]. Следовательно, эозинофил является одной из клеток, определяющей течение БА, а апоптоз эозинофилов представляет собой процесс очищения легких от клеток, вызывающих их повреждение. С учетом важной роли аллергического воспаления легких преимущественно эозинофильного характера внимание исследователей было обращено в основном к двум типам клеток: лимфоцитам как к клеткам регуляторного звена и эозинофилам как к клеткам-эффекторам. Апоптоз при атопических заболеваниях, в частности

атопической бронхиальной астме (АБА), изучали в нескольких направлениях.

1. Экспрессия CD95 и Fas-лиганда. Показано, что лимфоциты периферической крови, меченные по CD3, у больных АБА несут на своей поверхности только Fas-рецептор (CD95) и не имеют Fas-лиганда. При исследовании аналогичных клеток, полученных из БАЛ, установлено значительное повышение числа CD95+лимфоцитов ($95,3 \pm 6,1\%$), а количество клеток, несущих FasL, было ничтожно мало ($1,0 \pm 0,7\%$). Ингаляция специфического аллергена приводила к незначительному увеличению количества лимфоцитов ($4,1 \pm 2,8\%$), несущих на своей поверхности Fas-лиганда, в то время как количество CD95+ клеток оставалось без изменений [31]. Поэтому нет оснований утверждать зависимость процессов апоптоза лимфоцитов от непосредственного соотношения и взаимодействия Fas-рецептора и Fas-лиганда у больных АБА, выявляемую указанным выше методом.

Участие Fas-рецептора в индукции апоптоза изучено на эозинофилах периферической крови и тканей. Полученные данные неоднозначны. С одной стороны, показано, что инкубация эозинофилов с моноклональными антителами к Fas-рецептору приводит к их апоптотической гибели *in vitro*. Применение данных антител у лиц с поллипами носа существенно снижало тканевую эозинофилию [56]. С другой стороны, у лиц с эозинофилией количество клеток, несущих Fas-рецептор, существенно снижается [24]. Также выявлено, что у больных атопическим дерматитом [59] и у доноров [33] внесение цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ), продлевающих выживаемость клеток *in vitro*, в культуру эозинофилов не приводит к изменению количества клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD95. Аналогичные данные, касающиеся указанных выше цитокинов, продлевающих жизнь эозинофилов *in vitro*, были получены и другими исследователями [28, 48].

В то же время инкубация эозинофилов с γ -ИФН и ФНО, приводящая к апоптозу клеток, повышала экспрессию CD95. Наблюдался синергизм этих факторов, а добавление в культуру ИЛ-3, ИЛ-5 и ГМ-КСФ существенно снижало экспрессию CD95 на эозинофилах, предварительно активированных γ -ИФН и ФНО. Было также продемонстрировано, что повышение экспрессии CD95 на поверхности эозинофилов приводило к апоптозу, индуцированному FasL [33].

Помимо γ -ИФН и ФНО способностью индуцировать апоптоз эозинофилов периферической крови обладает ИЛ-4 [59]. Эффект был дозо- и времязависимым и блокировался моноклональными антителами к ИЛ-4. Однако в отличие от γ -ИФН и ФНО индукция апоптоза под влиянием ИЛ-4 не была обусловлена повышением экспрессии CD95. Приведенные факты тем не менее не противоречат друг другу, а лишь отвергают приоритетную роль Fas-рецептора в индукции апоптоза.

2. Экспрессия Bcl-2. Анализ клеток мокроты у лиц БА с помощью моноклональных антител к Bcl-2 выявил следующее: у лиц с БА легкой степени, а также у доноров экспрессия данного белка была незначительной, в то время как у лиц БА средней и тяжелой степени экспрессия данного protoонкогена существенно увеличивалась. Около 90% клеток БАЛ экспрессируют данный белок у лиц с тяжелой формой БА и около 50% Bcl-2-положительных клеток обнаруживали у лиц с БА средней тяжести. Экспрессия Bcl-2 коррелировала с уровнем эозинофильного катионного белка, являющегося общепризнанным маркером тяжести заболевания [52].

3. Электронная микроскопия и выявление морфологических признаков апоптоза. На основании морфологических признаков обнаружены характерные для апоптоза изменения в эозинофилах у больных аллергическим ринитом и atopической бронхиальной астмой, наблюдаемые в процессе их лечения [20].

4. Выявление изменений ДНК. При исследовании апоптоза при БА с помощью йодистого пропидия было установлено следующее.

Лимфоциты периферической крови больных БА показали большую выживаемость в течение 72 и 144 часов при инкубации в среде RPMI, дополненной 10% эмбриональной телячьей сыворотки, по сравнению с лимфоцитами доноров. Эти данные свидетельствуют о замедлении процессов "самоуничтожения" клеток при БА. Тем не менее лимфоциты у больных БА оказались более восприимчивыми к индуцированию апоптоза с помощью стероидного препарата флутиказона пропионата по сравнению с лимфоцитами здоровых лиц [41]. Аналогичный эффект наблюдался в экспериментах с использованием зафирлукаста (антагонист лейкотриеновых рецепторов). Препарат не оказывал влияния на процесс апоптоза у здоровых лиц, в то время как при инкубации лимфоцитов больных БА с указанным выше препаратом наблюдалось значительное увеличение числа Т-клеток, подвергшихся апоптозу [40].

5. Исследование роли цитокинов в индукции и предотвращении апоптоза эозинофилов. Показано, что инкубация эозинофилов с GM-KCF предотвращала апоптотическую гибель эозинофилов у здоровых лиц и больных БА *in vitro*. Специфичность этого влияния подтверждалась применением E2IR — синтетического аналога GM-KCF, являющегося рецепторным антагонистом, блокирующим эффект указанного выше цитокина [28].

В других исследованиях продемонстрирован предотвращающий эффект ИЛ-5 на апоптоз эозинофилов [48]. Инкубация эозинофилов с цитокином существенно повышала их выживаемость *in vitro*. Исследуя возможные механизмы данного явления, авторы выявили влияние ИЛ-5 на экспрессию Vcl-2, которая под влиянием этого цитокина повышалась. Исследование рекомбинантного γ -ИФН на выживаемость эозинофилов в культуре дало противоположный эффект. Данный цитокин усиливал апоптотическую гибель клеток. Однако этот эффект не был обусловлен влиянием на экспрессию Vcl-2, что лишний раз подтверждает отсутствие единого механизма индукции апоптоза и единых факторов защиты клеток от ПКГ.

Представляется интересным тот факт, что если для γ -ИФН характерно однонаправленное действие на эозинофилы и лимфоциты (для этих клеток γ -ИФН служит физиологическим активатором апоптоза), то ИЛ-4, являясь индуктором апоптоза эозинофилов, считается в то же время традиционным физиологическим ингибитором апоптоза CD4⁺ Т-лимфоцитов. Аналогичным эффектом по отношению к лимфоцитам обладает ИЛ-2.

Факты индукции и супрессии апоптоза клеток, играющих немаловажную роль в патогенезе atopических заболеваний, весьма многочисленны и порой противоречивы. Тем не менее анализ изложенных выше фактов позволяет нам предложить одну из гипотез патогенеза atopических заболеваний (например, АБА и поллиноза) с позиции ПКГ.

Активация под влиянием комплекса АГ-АТ тканевых базофилов приводит к развитию первичной аллергической реакции, но в то же время способствует миграции в ткани клеток-эффекто-

ров периферической крови. Хемотаксис данных клеток в ткани (слизистая носа, легкие) вызывает активацию клеток и выброс БАВ, обуславливая во многом клиническую картину указанных выше заболеваний, протекающих по типу аллергических реакций "отсроченного типа". Клетки, мигрировавшие в ткани, проявляют удивительную живучесть и устойчивость к различного рода воздействиям, обусловленную рядом обстоятельств, которые делают их наименее уязвимыми к апоптотической гибели:

1. Миграция эозинофилов из периферической крови в ткани осуществляется под действием хемотаксических факторов: ФАТ, лейкотриенов С4 и В4. К этой группе следует отнести также и шитокины (в первую очередь GM-KCF, ИЛ-5). Выброс большого количества цитокинов, факторов роста из места первичной аллергической реакции увеличивает выживаемость мигрировавших клеток и препятствует тем самым их апоптотической гибели.

2. В процессе миграции данные клетки активируются и на их поверхности появляются молекулы поздней активации (VLA-4), относящиеся к семейству интегринов и способствующих адгезии клеток. Адгезия эозинофилов к фибронектину через β -1-интегрин приводит к увеличению продолжительности их выживаемости *in vitro* и к снижению уровня экспрессии Fas-антигена [25].

3. Заслуживает несомненного внимания факт активации внутренней программы защиты клеток, выражающийся в повышении содержания белка Bcl-2.

Перечисленное представляет собой далеко не полный перечень приобретения устойчивости эозинофилов к ПКГ. Однако их оказывается достаточно, чтобы замкнуть "порочный круг" в патогенезе данных заболеваний и привести к хронизации процесса. Длительно живущая в тканях клетка постоянно подвергается воздействию факторов микроокружения (медиаторов аллергии и цитокинов, в частности). Воздействие медиаторов, в том числе собственных, запускает каскад реакций, вызывающих выброс новой порции БАВ, усиливающих повреждение, и, что немаловажно, способствует привлечению в ткани новых клеток эффекторного звена, а именно эозинофилов. Повышенный цитокиновый фон, наблюдаемый в тканях, способствует приобретению эозинофилами устойчивости к апоптозу, что является причиной накопления данного типа клеток в тканях. Данные о наличии в тканях цитокинов, обладающих способностью запускать процессы ПКГ, немногочисленны. Однако есть факты, свидетельствующие о том, что при atopических заболеваниях наблюдается цитокиновый дисбаланс. У больных с atopическими заболеваниями (например, при atopическом дерматите) наблюдается снижение уровня γ -ИФН в периферической крови, коррелирующее с тяжестью заболеваний и имеющее неблагоприятное прогностическое значение. Приведенные нами данные об индукции *in vitro* апоптоза эозинофилов с помощью ИЛ-4, на наш взгляд, не являются фактом, опровергающим нашу гипотезу о цитокиновой роли в защите эозинофилов от ПКГ. Индукция апоптоза эозинофилов под влиянием ИЛ-4, вероятно, нивелируется значительным количеством факторов, активирующих клетки и привлекающих их в ткани. Данные факторы (в том числе цитокины) обладают противоположным по сравнению с ИЛ-4 эффектом в отношении индукции процессов ПКГ у эозинофилов. Исследований с преинкубацией эозинофилов с ИЛ-5 и GM-KCF и последующим внесением в культуру клеток ИЛ-4 на момент написания данного

обзора мы не обнаружили. Возможно, что активированная клетка может терять восприимчивость к запуску процесса ПКГ под действием определенных факторов. В пользу выдвинутой нами гипотезы свидетельствует также сниженная экспрессия CD95 на эозинофилах, инкубированных с классическими индукторами апоптоза — ФНО и γ -ИФН в последующем добавлении ИЛ-3, ИЛ-5 и GM-KCF.

Таким образом, при atopических заболеваниях имеет место нарушение элиминации клеток (в частности эозинофилов) из очага хронического воспаления, способствующего накоплению этих клеток в органах-мишенях и обуславливающих во многом клиническую картину заболеваний. Для коррекции хронического воспаления тканей при atopических заболеваниях необходимо воздействие на несколько звеньев их патогенеза. В частности, на наш взгляд, представляется перспективными блокада процессов хемотаксиса эозинофилов в ткани, препятствие их адгезии (например, к стенке эндотелия сосудов), воздействие на эозинофилопоэз. Однако эти методы недостаточно эффективны в том случае, если эозинофилы уже мигрировали в ткани. Эозинофил, находящийся в активированном состоянии, может постоянно генерировать факторы, препятствующие его элиминации из тканей посредством ПКГ, а также способствовать привлечению новых клеток-эффекторов. Соответственно одной из задач является нейтрализация источника посредством запуска процессов ПКГ тканевых эозинофилов. Поэтому исследования, посвященные изучению апоптоза эозинофилов при atopических заболеваниях, представляются весьма актуальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков В.С. Программированная клеточная гибель. — СПб, 1996.
2. Никонова М.Ф., Литвина М.М. и др. // Иммунология. — 1999. — № 2. — С. 20—23.
3. Полоухина Е.Р., Заботина Т.Н. и др. // Бюлл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125. — С. 670.
4. Ярилин А.А. // Иммунология. — 1996. — № 6. — С. 9—12.
5. Ярилин А.А. // Пат. физиол. — 1998. — № 2. — С. 38—48.
6. Arai T., Hiromatsu M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 213. — P. 600—607.
7. Bach M.K., Brashler J.R. // Int. Arch. Allergy Immunol. — 1995. — Vol. 231. — P. 147—151.
8. Bettuzzi S., Troiano L. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1991. — Vol. 175. — P. 810—815.
9. Carbonari M., Cibati M. et al. // Blood. — 1994. — Vol. 83. — P. 1268—1277.
10. Castedo M., Hirsch T. et al. // J. Immunol. — 1996. — Vol. 157. — P. 512—521.
11. Chiu L., Cherwinski H. et al. // J. Immunol. Methods. — 1996. — Vol. 189. — P. 157—171.
12. Clapham D.E. // Cell. — 1995. — Vol. 80. — P. 259—268.
13. Cossarizza A., Baccarani C. et al. // Biochim. Biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 197. — P. 40—45.
14. Cossarizza A., Kalashnikova G. et al. // Exp. Cell Research. — 1994. — Vol. 214. — P. 323—330.
15. Currow S.J., Barad M. et al. // Cytometry. — 1994. — Vol. 16. — P. 41—48.
16. Darzynkiewicz Z., Staiano-Coco L. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1981. — Vol. 76. — P. 2383—2387.
17. Dransfield I., Buckle A-M. et al. // J. Immunol. — 1994. — Vol. 153. — P. 1254—1263.
18. Dransfield I., Stocks S.C. et al. // Blood. — 1995. — Vol. 85. — P. 3264—3273.
19. Fadok V.A., Voelker D.R. et al. // J. Immunol. — 1992. — Vol. 148. — P. 2207—2216.
20. Foresi A., Teodoro C. et al. // Abstr. of Europ. Respir. Society. — Berlin, 1997.
21. Frey T. // Cytometry. — 1997. — Vol. 28. — P. 208—213.
22. Frick W.E., Sedjwick J.B. et al. // J. Allergy Clin Immunol. — 1988. — P. 208—213.
23. Furuya Y., Lundmo R. et al. // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 6167—6175.
24. Heberstreit H., Yousefi S. et al. // J. Immunol. — 1996. — Vol. 26. — P. 1775—1780.
25. Higashimoto I., Chihara J. et al. // Ant. Arch. Allergy Immunol. — 1996. — Vol. 111. — P. 66—69.
26. Hockenbery D.M., Oltvai Z.N. et al. // Cell. — 1993. — Vol. 75. — P. 241—251.
27. Itoh K., Hirohata S. // J. Immunol. — 1995. — Vol. 154. — P. 4341—4350.
28. Iversen P.O., Robinson D. et al. // J. Immunol. — 1997. — Vol. 156. — P. 1628—1632.
29. Kodama T., Matsuyama T. et al. // Clin. Exp. Allergy. — 1998. — Vol. 28. — P. 1435—1443.
30. Koopman G., Reutelingsperger C.P.M. et al. // Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 1415—1420.
31. Krug N., Wulf K. et al. // Abstr. of Europ. Respir. Society. — Berlin, 1997.
32. Li J., Eastman A. // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 3203—3211.
33. Luttmann W., Opfer A. et al. // Eur. J. Immunol. — 1998. — Vol. 28. — P. 2057—2065.
34. Macho A., Decaudin D. et al. // Cytometry. — 1996. — Vol. 25. — P. 333—340.
35. Maftah A., Peti J.M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol. 164. — P. 185—190.
36. Marchetti P., Castedo M. et al. // J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 184. — P. 1155—1160.
37. Marchetti P., Susin S.A. et al. // Cancer Res. — 1996. — Vol. 56. — P. 2033—2038.
38. McConkey D.J., Nicoretta P. et al. // Arch. Biochem. Biophys. — 1989. — Vol. 269. — P. 365—370.
39. Meagher L.C., Cousin J.M. et al. // J. Immunol. — 1996. — Vol. 156. — P. 4422—4428.
40. Melis M., Siena A. et al. // Abstr. of Europ. Respir. Society. — Berlin, 1997.
41. Melis M., Siena A. et al. // Abstr. of Europ. Respir. Society. — Berlin, 1997.
42. Metzger W.J., Zavala D. et al. // J. Allergy Clin Immunol. — 1987. — Vol. 135. — P. 433.
43. Mignon-Godefroy K., Rott O. et al. // J. Immunol. — 1995. — Vol. 154. — P. 6634—6643.
44. Mover D.A., Peckham D.W. et al. // J. Immunol. — 1994. — Vol. 152. — P. 4832—4842.
45. Nicoletti I., Migliorati G. et al. // J. Immunol. Methods. — 1991. — Vol. 139. — P. 271—279.
46. Nicotera P., Zhivotovsky B. et al. // Cell. Calcium. — 1994. — Vol. 16. — P. 279—288.
47. Nitto T., Eujimori H. et al. // Eur. L. Pharmacol. — 1998. — Vol. 354. — P. 73—81.
48. Ochiai K., Kagami M. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1997. — Vol. 107. — P. 198—204.
49. Ormerod M.G. // CMB. — 1994. — Vol. 1. — P. 35—43.
50. Ormerod M.G., Sun X.M. et al. // Cytometry. — 1993. — Vol. 14. — P. 595—602.
51. Orrenius S., Nicotera P. // J. Neural. Transm. Suppl. — 1994. — Vol. 43. — P. 1—11.
52. Panagou P., Karameris A. et al. // J. Cell Biol. — 1995. — Vol. 130. — P. 157—167.
53. Petit P.X., LeCocuer H. et al. // J. Cell Biol. — 1995. — Vol. 130. — P. 157—167.
54. Reed C.E. // J. Allergy. — 1986. — Vol. 77. — P. 538.
55. Russel J.H., White C.L. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1991. — Vol. 88. — P. 2151—2155.
56. Simon H.U., Youself S. et al. // J. Immunol. — 1997. — Vol. 158. — P. 3902—3908.
57. Swat W., Ignatowicz K. et al. // J. Immunol. Methods. — 1991. — Vol. 137. — P. 79—87.
58. Vayssiere J.-L., Petite P.X. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 11752—11756.
59. Wedi B., Raap U. et al. // J. Allergy Clin Immunol. — 1998. — Vol. 102 (6 Pt 1). — P. 1013—1020.
60. Woolley K/L., Gibson P.G. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 154. — P. 237—243.
61. Zamzani N., Marchetti P. et al. // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 181. — P. 1661—1672.
62. Zamzani N., Marchetti P. et al. // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 182. — P. 367—377.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

М.Ф. Исмагилов, Н.С. Шаповал

Кафедра нервных болезней (зав. — проф. М.Ф. Исмагилов) Казанского государственного медицинского университета

В последние годы распространенность цереброваскулярной патологии возросла среди лиц как пожилого, так и более молодого возраста. Среди причин смерти она занимает второе место (после острых заболеваний сердца), а по уровню инвалидности — первое (3,2 на 10 000 населения) [6].

Наиболее полные и достоверные клинко-эпидемиологические данные получены в результате исследований, проведенных по специальной разработанной экспертами ВОЗ программе “Регистр мозгового инсульта” (WHO technical Series № 469; 1971), а также в рамках проекта “Моника” (мониторирование тенденций и детерминант кардиоваскулярных заболеваний [17, 19].

Основная задача настоящего обзора — характеристика заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в различных географических регионах России и странах СНГ, а также в некоторых европейских странах, странах Юго-Восточной Азии, Австралии и Новой Зеландии.

По единой программе изучена распространенность цереброваскулярных заболеваний в ряде городов нашей страны — Москве в 1972 г. [20], Ленинграде в 1981—1982 гг. [7], Владимирской области в 1983 г. [4], Новосибирске в 1981—1982 гг. [9] и 1987—1988 гг. [18], Кишиневе [13], Астрахани в 1969—1973 гг. [5], Ижевске в 1994 г. [19], Буденновском районе Ставропольского края в 1972 г. [10] и др. В последующие годы получены выборочные материалы, характеризующие уровень заболеваемости и смертности только среди отдельных возрастных категорий населения или в разных городах и регионах России. Частично полученные при этом данные приведены в табл. 1.

Уровень ежегодной заболеваемости инсультом населения в Ленинграде превосходит соответствующий показатель в Москве в 1,5 раза, а в Новосибирске — в 1,3 раза. Смертность в острой стадии инсульта в Ленинграде была выше в 1,4 раза, а в Новосибирске — в 1,2 раза, чем в Москве.

Стандартизация показателей заболеваемости и смертности по полу и возрасту в Ленинграде позволила установить, что мужчины заболевают чаще женщин — соответственно 5,78 и 4,66 на 1000, а смертность мужчин в остром периоде инсульта выше, чем женщин, — соответственно 1,95

и 1,62 на 1000 населения. В Новосибирске выявлены аналогичные соотношения. Согласно результатам исследований в Ленинграде и Новосибирске, заболеваемость инсультом значительно участилась в наиболее крупных промышленных центрах страны.

Показатели ежегодной заболеваемости и смертности вследствие отдельных типов инсульта свидетельствуют о существенном росте частоты ишемических инсультов за десятилетний период с 1971 по 1981—1982 гг. в Ленинграде и Новосибирске по сравнению с Москвой. В Ленинграде за этот же срок заметно возросла частота геморрагических форм инсульта сравнительно с показателями в Москве.

Анализ тенденций смертности от мозгового инсульта в Москве показал, что смертность среди мужчин (0,8 на 1000 населения) и женщин (1,2 на 1000 населения) 25—64 лет по сравнению с данными 1985 г. не изменилась. Так, смертность от мозгового инсульта в г. Москве среди мужчин составила 0,5—0,8 на 1000, среди женщин — 0,8—1,0 [15]. Такая же тенденция отмечена и по частоте случаев впервые возникшего мозгового инсульта. Если в 1982 г. частота мозгового инсульта на 1000 населения среди мужчин составила 2,3, среди женщин — 2,7, то в 1985 г. — соответственно 2,1 и 2,8.

Ю.Я. Варакиным и др. [3] было проведено исследование репрезентативной случайной выборки из открытой популяции мужчин в возрасте 20—54 лет в трех регионах страны: европейском (Ленинград, Москва), закавказском (Баку, Тбилиси) и сибирском (Иркутск, Новосибирск).

Стандартизированные по возрастной структуре населения страны показатели распространенности всех случаев (определенных и возможных) цереброваскулярных заболеваний в популяции мужчин 20—54 лет колебались от 11,3% в Москве до 16,8% в Иркутске и были весьма сходными в рамках отдельных регионов (11,3% в Москве, 11,8% в Ленинграде, 12,6% в Баку, 14,2% в Тбилиси, 16,8% в Иркутске).

Во всех городах выявлен значительный рост изучаемого показателя с увеличением возраста. Как правило, при переходе к каждому последующему десятилетию распространенность церебро-

Таблица 1

Ежегодная заболеваемость и смертность от инсульта в некоторых городах России (на 1000 населения)

Города	Заболеваемость			Смертность		
	оба пола	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины
Ленинград	3,82	2,99	4,48	1,41	1,03	1,72
Новосибирск	3,37	2,85	3,79	1,20	0,91	1,44
Москва	2,50	2,30	2,70	1,00	0,80	1,20

васкулярных заболеваний увеличивалась вдвое, а при сравнении крайних возрастных групп мужчин 20—29 и 50—54 лет — в 6—10 раз. Таким образом, цереброваскулярные заболевания реже всего отмечались в европейском регионе страны, а с наибольшей частотой — в Сибири. Республики Закавказья занимали по этому показателю промежуточное положение.

В г. Смоленске клинико-эпидемиологический анализ цереброваскулярных заболеваний показал увеличение смертности с 1961 по 1970 г. в 2 раза, в 1961 г. 5,7%, а в 1970 г. — 11,5% [8]. Наибольшая летальность отмечалась у больных старше 60 лет. Частота цереброваскулярных заболеваний возрастала с увеличением возраста. Наибольшее количество мозговых инсультов наблюдалось у пожилых людей в возрасте 50—70 лет (55,7%), хотя заметное увеличение частоты сосудистых заболеваний прослеживалось уже с 40 лет, оставаясь высокой и после 70 лет.

В г. Астрахани [5] показатель смертности от сосудистых поражений головного мозга с 1969 по 1973 г. несколько снизился со 193,6 на 1000 населения до 173,4. Среди умерших преобладали женщины (65,8%). Большинство умерших были в возрасте старше 60 лет (88,9%), однако доля умерших в этом возрасте мужчин (17%) была выше, чем среди женщин (8%). Показатели смертности мужчин всех возрастных групп были выше, чем у женщин. В смертности от сосудистых поражений головного мозга установлены сезонные колебания. Наиболее высокие индексы сезонности отмечены в зимне-весенний период (в январе, феврале, марте — соответственно 118,7%, 132,2%, 113,7%), а наименьшие — в летне-осенний (в августе, сентябре, октябре — 79,2%, 72,7%, 84,8%).

В Ижевске изучали эпидемиологию мозгового инсульта методом регистра [14]. Частота случаев первых мозговых инсультов составляла 2,6 на 1000 населения, что было близко к показателям других регионов России — Москвы, Новосибирска [15, 18]. Смертность в остром периоде мозгового инсульта не превышала 33,2% случаев, что соответствовало российским данным [1, 4]. В Ижевске отмечено преобладание частоты случаев ишемического инсульта (соотношение мозгового инсульта и внутримозговых гематом — 4:1).

В ходе впервые проведенного эпидемиологического исследования заболеваемости ишемическим инсультом в городском центре Среднего Приобья за период с 1987 по 1994 г. [2, 11] было установлено, что среди населения в возрасте 50 лет и старше она достигала высокого уровня (от 6 до 16 случаев на 1000 населения) в год и имела тенденцию к росту приблизительно на 5% в год. Рост заболеваемости сопровождался повышением смертности с 1987 по 1994 г. примерно на 25%.

Достоверно различаются показатели ежегодной заболеваемости и смертности городских и сельских жителей, что объясняется факторами урбанизации — более напряженным темпом жизни, отрицательным воздействием на организм гиподинамии, повышенным шумом городского транспорта. Эти резкие различия также являются свидетельством того, что постоянная значитель-

ная эмоциональная нагрузка и менее благоприятные экологические условия, характерные для городов, ведут к более высокой заболеваемости инсультом.

Таким образом, в наиболее крупных промышленных городах России ежегодная частота инсультов составляет 3—4 на 1000 населения. Имеет место заметно большее число инсультов в восточных регионах России по сравнению с западными. Так, ежегодные показатели заболеваемости в европейской части России составляли 2,5 на 1000 населения, в Восточной Сибири — 3,2, на Дальнем Востоке — 4,2, в Западной Сибири — 2,7 [6]. Если сравнить приведенные показатели ежегодной заболеваемости с установленным Е.В. Шмидтом в 1975 г. средним показателем по СССР (2,0 на 1000 населения), то очевидно, что частота инсультов в нашей стране возросла, хотя за этот срок в отдельных регионах наметилась тенденция к некоторому снижению смертности.

Исследования по программе “Регистра инсульта”, но с рядом отклонений от стандартной схемы были проведены в странах Европы, Ближнего Востока, Африки и Азии [16].

Таблица 2

Ежегодные показатели заболеваемости инсультом в различных странах в конце 80-х годов (на 1000 населения)

Страны	Показатели заболеваемости	Страны	Показатели заболеваемости
Средние данные по Европе	2,00	Польша	1,89
Ирландия	1,51	Япония	1,17
Дания	2,80	Монголия	0,68
Великобритания	2,15	Китай	0,74
Финляндия	2,00	Австралия	3,10
		Бразилия	1,70
		США	1,60

Данные табл. 2 демонстрируют крайнюю неоднородность показателей заболеваемости, во многом зависящую от особенной социальной-экономической уклада, недостатков в области здравоохранения и медицинского страхования.

Большое значение имеет динамика такого важнейшего показателя, как уровень смертности вследствие цереброваскулярной патологии. Так, в США смертность во всех возрастных группах населения за период с 1950 по 1972 г. снижалась ежегодно на 2%, а с 1973 по 1987 г. — на 7% [23].

Отмечается отчетливое снижение уровня смертности в возрастной группе от 35 до 74 лет в Японии [22]. Исследования в сельской местности Японии (48 тысяч населения), выполненные в 1977—1986 гг., показали, что среднегодовой уровень смертности от инсультов в возрасте 25 лет и старше составлял 2,8 на 1000.

В Италии с 1975 по 1982 г. смертность от цереброваскулярных заболеваний уменьшилась на 25%. Однако в возрасте до 45 лет у женщин и до 50 лет у мужчин она оставалась стабильной, а у лиц моложе 40 лет, преимущественно женщин,

даже возрастала. Стандартизированный по возрасту показатель смертности населения был равен 1,29 на 1000.

Анализ тенденции смертности в Стокгольме в популяции старше 40 лет, которая в 1974—1981 гг. выражалась показателями 3,0 (среди мужчин) и 3,2 (среди женщин) на 1000 населения, выявил ежегодное ее снижение на 2,3% у мужчин и на 3,5% у женщин [21]. Такая же тенденция прослеживалась в Новой Зеландии, причем темпы ускорялись с начала 70-х годов.

Проведенный анализ дает информацию о заболеваемости цереброваскулярной патологией и смертности от нее в различных географических регионах. Показатели смертности населения России от цереброваскулярных заболеваний — одни из наиболее высоких в мире и, в отличие от большинства экономически развитых стран, не имеют устойчивой тенденции к снижению. Поэтому необходимы разработка и внедрение общенациональных профилактических и лечебных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристова П.А., Казанцев В.А.//Невропатол и психиатр. — 1983. — № 9. — С. 1286—1291.
2. Богданов А.Н., Кравцов Ю.К.//Невролог. журн. — 1998. — № 2. — С. 39—42.
3. Варакин Ю.А. Эпидемиологические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1994.
4. Виленский Б.С. Инсульт. — СПб, 1995.
5. Винникова Ю.Г. Смертность от сосудистых поражений головного мозга населения г. Астрахани: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1976.
6. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь мозга. — М., 1972.
7. Жуков В.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваемости инсульта: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Л., 1986.
8. Зотова А.И. Сборник мед. трудов Смоленского мед. института. — 1972.
9. Иерусалимский А.П., Фейгин В.Л.//Невропатол. и психиатр. — 1985. — № 1. — С. 20—26.
10. Колянов В.В. Инсульт и его профилактика в условиях сельской местности по данным регистра: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
11. Кравцов Ю.И.//Невропатол. и психиатр. — 1991. — № 5. — С. 6—9.
12. Курачицкий В.И.//Невропатол. и психиатр. — 1995. — № 2. — С. 4—8.
13. Курачицкий В.И.//Клин. мед. — 1992. — № 1. — С. 61—65.
14. Малкова А.А., Килин О.Н.//Неврол. вестн. — 1996. — Вып. 1—2. — С. 9—11.
15. Оганов В.Г.//Тер. арх. — 1989. — № 9. — С. 29—32.
16. Смирнов В.Е.//Невропатол. и психиатр. — 1991. — № 11. — С. 13—20.
17. Смирнова В.Е. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга и значение некоторых факторов риска: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1978.
18. Фейгин В.Л.//Невропатол. и психиатр. — 1996. — № 6. — С. 59—64.
19. Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. — М., 1975.
20. Шмидт Е.В., Макинский Т.А.//Невропатол. и психиатр. — 1979. — № 11. — С. 13—20.
21. Alfredson L., Abrin M., de Faire U. // Brit. Med. J. — 1986.
22. Morikawa J., Nacagava H., Tabata M. et al.// Internationale Stroke Congress, j-st. — Kyoto, 1989.
23. Stroke. Epidemiology// International Stroke prevention Concil. — 1991. — Vol. 2. — P. 4—7.

Поступила 06.05.99.

**Г.А. Печерская, Ю.М. Ишенин (Нижекамск).
Диагностические аспекты первичного гиперпаратиреоза**

В последние годы произошел пересмотр представлений о первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ), который, по имеющимся данным, является третьим по частоте эндокринным заболеванием.

Диагностика ПГПТ представляет значительные трудности. Чаще всего проводят дифференциальную диагностику ПГПТ и метастазов злокачественных опухолей в кости, миеломной болезни, фиброзной дисплазии. У большей части больных ПГПТ остается нераспознанным многие месяцы, а иногда и годы. Сложности в диагностике этого заболевания демонстрирует следующее наблюдение.

Д., 1951 г. рождения, инвалид II группы, поступила в эндокринологическое отделение городской больницы № 3 г. Нижнекамска 26.05.1997 г. с жалобами на боли в костях, выраженную мышечную слабость, скованность движений, невозможность самостоятельных передвижений, похудание, жажду.

Считает себя больной в течение 5 лет, когда на фоне относительно благополучного состояния здоровья появились боли в костях конечностей, суставах, поясничной области, мышечная слабость. В дальнейшем боли в костях стали интенсивнее, изменились походка, фигура (плечи стали узкими, появился кифоз), снизился аппетит, уменьшилась масса тела, расшатались и стали выпадать здоровые зубы, появилась жажда.

В течение 5 лет больную наблюдали и обследовали терапевт, невропатолог, ревматолог, уролог.

Предположительные диагнозы: дисметаболическая спондилоартропатия; деформирующий артроз; остеохондроз; ревматоидный артрит (РА); мочекаменная болезнь (3 раза была почечная колика).

На протяжении 2 последних лет находилась на диспансерном учете как инвалид II группы по поводу РА и периодически получала преднизолон до 30 мг/сут. В течение последнего года состояние ухудшилось: усилились боли в костях верхних, нижних конечностей, таза, мышечная слабость, из-за которых она практически не могла передвигаться и обслуживать себя. За 5 лет болезни похудела на 10 кг, рост уменьшился на 12 см. Была проконсультирована в РКБ г. Казани, где было высказано предположение о дебюте системного васкулита. Направлена в отделение кардиологии ГБ № 3 по поводу РА в связи с необходимостью пересвидетельствования во ВТЭК и решения вопроса о повышении группы инвалидности.

В связи с отсутствием деформаций суставов на фоне 5-летнего заболевания, характерных изменений крови и рентгенологических данных, а также неэффективности проводимой терапии (включая преднизолон), диагноз РА был снят и заподозрен ПГПТ. Больная была направлена на дообследование в отделение эндокринологии.

Объективно: состояние средней тяжести, телосложение нормостеническое, положение пассивное, самостоятельно передвигаться не может. Кожные покровы бледные, влажность не изменена. Грудная клетка деформирована с расшире-

нием книзу, узкие плечи, выраженный кифосколиоз. Деформаций суставов нет. Резкая болезненность всех костей скелета при легком поколачивании. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердце — тоны приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 76 в 1 мин, пульса — 76 в 1 мин. АД — 120/80 мм Hg. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Симптомы нарушения ее функций нет.

Неврологический статус: в сознании, ориентирована, контактна. ЧМН: зрачки D=S. Сухожильные рефлексы снижены, D=S. Патологических знаков нет. Расстройств чувствительности не выявлено.

Общий анализ крови: без особенностей.

Общий анализ мочи: светло-желтая, прозрачная, уд. вес — 1012, содержание белка — 0,033 г/л, л. — 13—14 в поле зрения.

Биохимическое исследование крови: содержание билирубина — 15,7 ммоль/л, холестерина — 4,65 ммоль/л, глюкозы — 5,1 ммоль/л; общего белка — 68 г/л; тимоловая проба — 2,0 ед; уровень мочевины — 4,1 ммоль/л; креатинина — 48 мкмоль/л, калия — 3,9 ммоль/л, натрия — 147 ммоль/л; кальция (общего) — 3,0 ммоль/л (норма — 2,75 ммоль/л); кальция ионизированного — 1,8 ммоль/л (норма — до 1,5 ммоль/л); фосфора — 0,35 ммоль/л (норма — от 0,68 до 1,81 ммоль/л); щелочная фосфатаза — 1176 ед. (норма — до 270 ед).

Радиоиммунологические исследования: Т3 — 2,55 нмоль/л (норма — от 1,2 до 2,8 нмоль/л); Т4 — 59,24 нмоль/л (норма — от 60 до 160 нмоль/л); ТТГ — 3,51 мЕ/мл (норма — от 0,25 до 4,0 мЕ/мл); паратгормон (ПТГ) — 1476 мг/мл (норма — до 76 мг/мл).

Рентгенологическое обследование выявило колоколоподобную деформацию грудной клетки, выраженный кифоз, диффузный остеопороз позвонков с умеренной их деформацией по типу рыбьих, деформацию костей таза по типу «карточного сердца», диффузный остеопороз, сросшийся перелом седалищной кости, сужение суставных щелей тазобедренных суставов, остеопороз, истончение и разволокнение кортикального слоя с расширением костно-мозгового канала бедренных костей, уплощение головок, справа наличие признаков сросшегося чрезвычайного перелома бедра. На рентгенограмме кистей отмечены явления диффузного остеопороза, истончение коркового слоя трубчатых костей, разволокнение его в фалангах. При рентгенографии черепа обнаружены наличие диффузного остеопороза, ноздревато-ячеистая перестройка костной структуры.

Электрокардиографическое обследование показало синусовый ритм, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

УЗИ щитовидной железы: правая доля — 17×12×33, левая — 16×13×35; перешеек — 3 мм; структура однородная, контуры ровные.

УЗИ почек: изменений не обнаружено.

На основании клинико-лабораторных исследований поставлен клинический диагноз: ПГПТ, смешанный вариант (костная и почечная формы), тяжелое течение; гиперпаратиреоидная фиброзная остеодистрофия с выраженным болевым синдромом; хронический пиелонефрит вне обострения. Определена I группа инвалидности.

Пациентка была направлена в отделение эндокринологии РКБ г. Казани, где диагноз ПГПТ был подтвержден и рекомендовано оперативное лечение. При дополнительном обследовании на УЗИ щитовидной железы был обнаружен узел (32 × 12 мм), исходящий книзу и кзади от нижнего полюса правой доли.

05.01.1998 г. удалена аденома паращитовидной железы и резецирована правая доля щитовидной железы. Данные биопсии: аденома паращитовидной железы, фолликулярный зоб. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана 23.01.1998 г. с рекомендацией приема препаратов Ca^{2+} , витамина D, миокальцика, нестероидных противовоспалительных препаратов.

Непосредственно после операции больная почувствовала улучшение состояния: уменьшились боли в костях и мышечная слабость, начала самостоятельно вставать, передвигаться по ровной поверхности с опорой, выполнять работу по дому, прекратилась жажда, улучшился аппетит. Однако вследствие развития выраженной остеопении была вынуждена периодически принимать анальгетики из-за болей в костях. Лечение остеопении после операции в амбулаторных условиях не осуществлялось. Проводится динамическое наблюдение за больной.

Данный случай подтверждает сложность выявления ПГПТ из-за многоликости его клиники и отсутствия патогномоничных симптомов. Уровень регистрируемой заболеваемости населения ПГПТ зависит от насыщенности врачей различных специальностей в отношении этой болезни. Клиническая картина до операции характеризуется доминированием явлений гиперкальциемии. По данным литературы, при смешанном варианте ПГПТ у 93,3% пациентов наблюдаются симптомы гиперкальциемии: мышечная слабость, полиурия, жажда, снижение массы тела, похудание, тошнота, рвота. Концентрации ионизированного Ca и (или) ПТГ в крови при этом варианте повышены у 100% пациентов. Одним из важнейших лабораторно-диагностических признаков ПГПТ является гипофосфатемия (меньше 0,7 ммоль/л). Концентрация фосфора в крови снижена в 80% случаев.

Таким образом, в диагностике ПГПТ важное значение имеет обнаружение клинического синдрома гиперкальциемии, повышенных уровней Ca и ПТГ в крови и снижение уровня P в крови. Для оказания своевременной хирургической помощи необходимо раннее выявление ПГПТ.

УДК 616.993.161—053.2(470.41)

**Х.С. Хаертынов, Л.М. Абилямгажнова,
Н.Н. Авдеева (Казань). Висцеральный
лейшманиоз в Казани**

В Татарстане стали отмечаться случаи заболеваний инфекциями, которые раньше не возникали. Одним из них является лейшманиоз — протозойная трансмиссивная инфекция, вызываемая внутриклеточными паразитами рода *Leishmania*, передаваемыми москитами. При этом виде инфекции поражаются преимущественно внутренние органы (висцеральная форма) или кожа и слизистые (кожная форма). В СНГ он регистрируется в странах Средней Азии и Закавказья. В Казани за последние 2 года было выявлено 2 случая заболевания висцеральным лейшманиозом, завезенные из Грузии и Таджикистана. В обоих случаях больными были дети: в первом — диагностирован средиземноморско-среднеазиатский вариант, во втором — индийский.

Приводим наше наблюдение.

Х., 6 лет, приехала из Таджикистана, поступила в ДМЦ 16.11.98 г. с жалобами на одышку, однократную рвоту, вздутие живота. Заболела около 2 месяцев назад в Таджикистане: повысилась температура, на коже по всему телу стали появляться мелкие пузырьки с прозрачным содержимым, корочки и бугорки диаметром 2—5 мм. Кожные покровы стали приобретать темный цвет, развились ороговение и шелушение. В то же время получила травму левой голени. За медицинской помощью в Таджикистане не обращались. В Казань приехала 12.11.98 г. Из анамнеза жизни удалось выяснить, что ребенок раньше ничем не болел, никаких прививок не получал.

Объективно (при поступлении) состояние тяжелое за счет легочно-сердечной недостаточности и интоксикации. В сознании. Температура — 36,5°C. Кожные покровы почти черного цвета, сухие. Отмечается сыпь в виде мелких пузырьков диаметром от 2 до 5 мм, корочек, бугорков и чешуек. На лице, волосистой части головы, ладонях и подошвах кожных изменений нет. На слизистых полости рта высыпаний нет; отмечаются сухость, обложенность языка. Тургор тканей резко снижен, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, выраженная гипотрофия мышц конечностей. Трубчатые кости искривлены (X-образные ноги), суставы не изменены.

Дыхание затрудненное, с участием вспомогательной мускулатуры, одышка смешанного характера, частота дыхания — 50—54 в 1 мин. Аускультативно в легких дыхание ослаблено, по всем полям выслушиваются крепитирующие влажные хрипы. Тоны сердца приглушенные, ритмичные; во всех точках выслушивается систолический шум, тахикардия до 140 уд. в 1 мин. Границы сердца расширены на 1,5—2,0 см и влево, и вправо. Живот увеличен в объеме, вследствие гипотонии мышц передней брюшной стенки, печень увеличена на 4 см, селезенка — на 2 см, плотные. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

Общий анализ крови от 16.11.98 г. эр. — $3,6 \cdot 10^{12}/л$, Hb — 94 г/л, тромбоз. — $298,0 \cdot 10^9/л$, л. — $21,0 \cdot 10^9/л$, с. — 62%, э. — 2%, мон. — 4%, л. — 32%; СОЭ — 8 мм/ч.

Общий анализ мочи: отн. пл. — 1,009, содержание белка — отр., л. — 2—7, эпителия — 1—3 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: билирубин общий — 17,6 мкмоль/л, прямой — 6,1 мкмоль/л, глюкоза — 5,4 мкмоль/л, АлАТ — 445,8 ЕД, АсАТ — 295,8 ЕД, рН — 7,3, ВЕ — (-8,9 ммоль/л), общий белок — 7,5 г/л, альбуминов — 32,9%, глобулинов: α_1 — 4,6%, α_2 — 10,4%, β — 10,9%, γ — 41,1%.

17.11.98 г. в соскобе из бугорков обнаружены лейшмани.

Рентгенография органов грудной клетки от 16.11.98 г.: усиление легочного рисунка, сосудистый рисунок обогащен, застойно изменен, значительное расширение тени сердца в поперечнике (КТИ — 0,72).

Рентгенография костей голени от 16.11.98 г.: вальгусная деформация костей голени, выраженный остеопороз. Отмечается поперечная линия перелома нижней трети диафиза большеберцовой кости, формирующаяся костная мозоль.

С учетом всего комплекса данных: эпидемиологических (прибыла из Средней Азии), клинических (полиморфность поражения в виде кожных изменений — бугорковая сыпь, гиперпиг-

ментация кожи, изменений со стороны паренхиматозных органов — гепатоспленомегалия) и лабораторных данных (обнаружение лейшманий в соскобе из бугорков) был поставлен диагноз: висцеральный лейшманиоз, индийский вариант, тяжелая форма; дилатационная кардиомиопатия; двусторонняя очаговая воспалительная пневмония застойного характера; рахитоподобное заболевание; сросшийся перелом большеберцовой кости левой голени.

Для дальнейшего лечения девочка была переведена в инфекционную больницу, где пробыла 3 дня, после этого родители увезли ее в Таджикистан.

УДК 616. 379—008.64—06:616.153.455—008.64—08

О.В. Булашова, А.В. Шутов, А.К. Саеггарев, Т.В. Булатова, Л.А. Шарипова, Д.К. Ахметова, И.Г. Япбаров (Казань). Случай успешного лечения двенадцатидневной гипогликемической комы.

Развитие гипогликемической комы является тяжелым осложнением инсулинотерапии сахарного диабета. По данным литературы, нахождение в гипогликемической коме более 12 часов связано с угрозой жизни в связи с развитием декортикации и приводит к высокой летальности. Наиболее часто гипогликемическая кома возникает в результате введения инсулина в сочетании с приемом большого количества алкоголя на фоне недостаточного поступления пищи. Состояние больного в связи с приемом алкоголя недооценивается окружающими, что приводит к поздней госпитализации и соответственно к тяжелым исходам.

Больная Т., 56 лет, была доставлена в приемный покой по поводу острой недостаточности мозгового кровообращения, геморрагического инсульта 10.11.98. Ранее она была осмотрена в отделении токсикологии, где с целью уточнения диагноза была проведена люмбальная пункция и рекомендовано лечение в отделении неврологии по месту жительства.

При первичном осмотре: состояние тяжелое, сознание утрачено до степени комы II, АД — 90/60 мм Нг, ЧСС — 115 в 1 мин, ЧД — 30 в 1 мин. При выполнении люмбальной пункции — ликвор чистый, поступает частыми каплями. Сделано Эхо-ЭС. Смещения ССМ нет. Гликемия — 2,2 ммоль/л. По имеющейся при большой медицинской карте удалось выяснить следующее: страдает сахарным диабетом в течение 16 лет; с марта 1998 г. переведена на инсулин. Со слов сопровождающих, накануне, в 12 часов дня больной была проведена инъекция монотарда (дозу установить не удалось), после этого она выпила 200—250 мл водки, не ела и к вечеру уснула. Утром, обнаружив ее в бессознательном состоянии, муж ввел ей 8 ед. актропида и 22 ед. монотарда. Поскольку состояние больной оставалось без улучшения, была вызвана бригада скорой помощи. С диагнозом острого отравления больная была госпитализирована в центр токсикологии с последующим переводом в клинику под наше наблюдение.

После введения концентрированных растворов глюкозы состояние больной не улучшилось, и в связи с необходимостью проведения интенсивной терапии ее перевели на лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом: сахарный диабет II типа инсулинопотребный тяжелой степени; гипогликемическая кома, гипогликемическая энцефалопатия, гипоксический отек мозга. Комплексное лечение включало

противоотечные средства (маннит и лазикс), крапильную гипотермию, инфузионную терапию до 1,6 л (5% раствор глюкозы с инсулином, реополиглюкин, гемодез), использование преднизолона (60 мг), витаминов, антибиотиков, ноотропных препаратов. Осуществлялась постоянная оксигенация через носовые воздуховоды. Кормили больную через желудочный зонд. Гликемию корригировали простым инсулином (до 32 ед. в сутки) для поддержания уровня глюкозы крови в пределах умеренной гипергликемии (9,5 — 10,5 ммоль/л).

В течение первых суток нахождения в отделении, несмотря на интенсивное лечение, состояние больной ухудшилось. Больная была осмотрена невропатологом проф. Т.В. Матвеевой и эндокринологом асс. Т.В. Булатовой: констатированы крайне тяжелое состояние, угнетение сознания до комы II—III, отек мозга с симптомами вклинения продолговатого мозга; признаки декортикации; нарушения самостоятельного дыхания (периодическое апноэ). Критическое состояние больной потребовало коррекции лечения. Начиная с 5-х суток осуществлялось внутривенное введение озонированного раствора в объеме 400,0 мл с концентрацией озона в растворе 4 мг/дм³ в сочетании с сеансами гипербарической оксигенации. При проведении последней использовали одностороннюю барокамеру БЛКС по следующей схеме: в первые три дня — по два сеанса на режиме 1,8—2,0 атм по 90—120 минут, в последующем — по одному сеансу в день в тех же режимах в течение 2 дней.

В первые двое суток проведения озон-кислородной терапии состояние больной стабилизировалось. На 3-и сутки после начала интенсивной озон-кислородной терапии, состояние больной стало улучшаться: угнетение сознания до комы I—II, дыхание самостоятельное стабильное. В последующие 4 суток восстановился защитный двигательный рефлекс на сильные болевые раздражители. С 12-х суток появилась защитная реакция в виде открывания глаз на болевой раздражитель, стремление устранить раздражитель защитными движениями руки. Степень угнетения сознания оценивается как сопор. На 13-е сутки установился речевой контакт в виде ответов типа “да”, “нет” после настоячивых обращений. Выполняет элементарные задания. На 14-е сутки больную с угнетением сознания до умеренного оглушения переводят в отделение эндокринологии. Выписывают ее на 31-й день с момента госпитализации в удовлетворительном состоянии. В день выписки неврологический дефицит по заключению невропатолога у больной не определялся.

Дифференциальная диагностика на догоспитальном этапе подобного осложнения лечения сахарного диабета представляет значительные трудности в связи с полиморфизмом клинической и неврологической симптоматики. Однако знание особенностей клиники гипогликемической комы, последовательное терпеливое лечение с применением современной комплексной патогенетической терапии, включая озонотерапию и гипербарическую оксигенацию, позволяет получить благоприятные результаты.

УДК 616.727.9—006.31—089

Г.Г. Неттов (Казань). Гломусная опухоль ногтевой фаланги пальцев кисти и ее лечение

В медицинской практике достаточно редко встречаются большие, преимущественно женщины, жалующиеся на боли в ногтевой фаланге

пальцев кисти. Постепенно усиливаясь, боли локализируются в области ногтевой пластины, тянутся годами, достигая большой интенсивности. По нашему мнению, такие больные неоправданно долго и безуспешно наблюдаются и лечатся у различных специалистов под разными диагнозами. В то время как правильно поставленный диагноз и своевременное оперативное вмешательство избавляло пациента от всех страданий и ведут к полному выздоровлению.

Интенсивную боль вызывает гломусная (клубочковая) опухоль или ее еще называют ангионевромой, ангиомионевромой, опухолью Варре—Массона.

Оперативное лечение этой опухоли включает продольное рассечение ногтевой пластины, обнажение ногтевого ложа, экстирпацию опухоли; далее заживление идет под мазевой повязкой вторичным натяжением.

Мы усовершенствовали существующую технику операции, сделав ее атравматичной и более радикальной. Чтобы полнее уяснить смысл нашей оперативной техники, мы считаем уместным напомнить вкратце анатомическое строение ногтя. Ноготь состоит из ложа (матрикса), к нему прилежит собственно ногтевая пластина, состоящая из свободного края и двух боковых краев, а также скрытого края, или корня ногтя, имеющая в середине серповидную “луночку” — зону росткового эпителия. По боковым краям и корню ногтя проходит собственно ногтевой валик.

Операцию мы выполняем следующим образом. Под внутривенной анестезией 2% раствором новокаина в количестве 15—20 мл, с обескровливанием операционного поля манжетой, наложение на плече, делаем два косых разреза на стыке бокового края с корнем ногтевой пластины. Осторожно отслаиваем ногтевой валик от корня ногтя проксимально до полного обнажения корня ногтевой пластины. Определив сторону смещения опухоли от средней линии пластины, с этого бока фаланги продольно отслаиваем от ложа ногтевую пластину примерно на 1/3 ее ширины до обнаружения опухоли. Отслоенную часть пластины приподнимаем однозубым крючком над ложем так, чтобы был свободный доступ к опухоли. Обычно опухоль располагается под матриксом на поверхности кости. Осторожно надрезаем матрицу над опухолью. Ложечкой Фолькмана или узким распором осторожно вывихиваем опухоль в рану. Опухоль белесоватого или темно-коричневого цвета величиной с рисовое зерно или горошину обычно выкатывается в рану на тоненькой сосудисто-нервной ножке. Ножку пересекаем, а опухоль направляем на гистологическое исследование. На месте опухоли обнаруживается чащеобразное углубление на ногтевой фаланге от сдавления кости опухолью. Ложечкой Фолькмана очищаем эту выемку от остатков мягкой ткани. Рану промываем перекисью водорода, фурацилином. Рассеченную матрицу и отслоенную часть ногтевой пластины укладываем на место. Накладываем два узловых шва на раны ногтевого валика и спиртовую повязку. Боли исчезают сразу после операции. Раны заживают первичным натяжением.

Мы располагаем опытом лечения 3 женщин с гломусными опухолями ногтевой фаланги пальцев кисти за последние 8 лет. Больные были в возрасте от 32 до 37 лет с длительностью заболевания соответственно 3 года, 5 и 7 лет. В анамнезе у двух женщин была травма. Профессии: продавец, оператор, преподаватель школы.

Г., 37 лет, по специальности оператор. Травмы в анамнезе отрицает. Боли в I пальце левой кисти появились 5 лет назад, постепенно нарастали по своей интенсивности. В течение 5 лет безуспешно лечилась у хирурга и невропатолога по поводу различных ошибочно диагностированных заболеваний: неврита пальцевого нерва, периостита ногтевой фаланги, артрита межфалангового сустава, синовита сгибателей и др. Даже была консультирована у психиатра на предмет выявления симуляции или агравации. Жалуется на пульсирующие сильные боли в ногтевой фаланге I пальца левой кисти, усиливающиеся при прикосновении к фаланге.

Объективно: I палец нормальной окраски. Дистальнее “луночки” по лучевой стороне от средней линии под ногтевой пластиной просвечивает точечное синеватое пятно с розовой каемкой, к которому больная не дает прикоснуться. Легкое осторожное прикосновение к нему пугавчатым зондом вызывает резкую жгучую боль в пальце, больную сразу бросает в жар и в пот. На рентгенограмме в боковой проекции — чащеобразное углубление на тыльной поверхности ногтевой фаланги I пальца. Больная психически неуравновешена и сомневается в благоприятном исходе операции.

Операция выполнена по описанному нами методу. Боли стихли после радикального вмешательства. Аналогичные операции были выполнены и двум другим пациентам с хорошими результатами от одного года до 4 лет после операции. Локализация опухоли: на I пальце — у одной больной, на III — у 2. Гистологическое заключение во всех случаях: гломус-ангиома.

Предлагаемый нами щадящий метод удаления опухоли без перфорации или рассечения ногтевой пластины способствует первичному заживлению раны, атравматичному и полному удалению опухоли с благоприятным отдаленным результатом.

УДК 616.717.11+616.717.41—001.33—089.8

Г.И. Микусев, Ф.Ф. Хайдаров, Р.У. Гайнуллин, Н.Н. Ахметзянов (Апастово, РТ). Случай отрыва лопатки с верхней конечностью

Отрывы конечностей — наиболее тяжелые повреждения опорно-двигательного аппарата. Среди причин повреждений доминируют отрывы вследствие попадания конечностей под рельсовый транспорт, в работающие станки и агрегаты. Кровотечение из раны при этом виде травмы, как правило, незначительное или вообще отсутствует, что объясняется повреждением стенки магистральных сосудов на разном уровне. Тромб в просвете культи переплетается и прочно удерживается всеми оболочками разорванного сосуда. Тягчайшим повреждением является полный отрыв лопатки со всей верхней конечностью. Быстрое вращение руки приводит к скручиванию tunicae externae крупных сосудов, сильного кровотечения при отрыве конечности не бывает.

Приводим собственное наблюдение.

Н., 36 лет, поступил в хирургическое отделение Апастовской ЦРБ 16.03.99 г. в 13 часов с жалобами на слабость, боли в области раны правого надплечья и грудной клетки справа.

Анамнез травмы: за 50 минут до поступления пострадавшего во время работы в поле на пресовке сена рукав его телогрейки зацепило за кардан прессовальной машины (на него не был одет защитный кожух!). Больного дважды прокурило

через кардан и, оторвав правую руку, отбросило в сторону. Он почувствовал резкую боль и ощутил тепло в области правого надплечья, дальнейшие события помнит смутно. Со слов сопровождающих, один из работников, бывший рядом, который ранее был участником военных событий, пережал рукой пульсирующие, обильно кровоточащие подключичные сосуды и перевязал их куском веревки. После этого пострадавшего попутным транспортом доставили в ЦРБ.

При поступлении состояние тяжелое. В сознании, но несколько заторможен и апатичен. На вопросы отвечает односложно. Лицо покрыто мелким, холодным потом. Кожа и видимые слизистые бледные. Язык сухой, не обложен. Пульс ритмичный, частый, ослаблен — 110 уд. в 1 мин. АД — 60/30 мм Нг. Тоны сердца глухие. Дыхание везикулярное, справа несколько ослаблено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Местный статус: отсутствует правая верхняя конечность. По верхненаружной поверхности правой половины грудной клетки продольно расположена рана неправильной формы, с неровными краями, размерами 32 x 25 см. Дном раны являются обрывки мышц, ребра, фасции. Из раны торчит оголенный наружный кусок ключицы на 2/3. Под ключицей видны перевязанные веревкой пульсирующая артерия и вена. Рана загрязнена соломой. В правой теменной области две ушибленно-рваные раны размерами 5,0 x 2,0 и 3,0 x 1,5 см.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки легкие расправлены, жидкости в плевральных полостях не определяется, отсутствует тень лопатки и верхней конечности справа (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограмма больного Н. до операции.

Макропрепарат: правая верхняя конечность с лопаткой. Кожа с осаднениями в области локтевого сустава отслоена до нижней трети плеча и сдвинута, как чулок. В проксимальном отделе обрывки мышц, размяты стволы нервов плечевого сплетения; плечевые артерия и вена также размяты. При пальпации определяются патологичес-

кая подвижность и костная крепитация в средней трети предплечья и области локтевого сустава.

При поступлении общий анализ крови: Нб — 112 г/л, СОЭ — 15 мм/ч, л. — $7,0 \cdot 10^9$ /л, эр. — $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, цв. показатель — 1,0, время свертывания — 4 мин.

Общий анализ мочи: цвет — соломенно-желтый, отн. пл. — 1,015, белок — следы, л. — 9—10 в поле зрения, зерн. цил. — 2—3 в поле зрения, эп. кл. — единичные.

На основании клинико-рентгенологических данных выставлен диагноз: отрыв правой лопатки с верхней конечностью; ушибленно-рваные раны теменной области справа; травматический шок 3—4 ст.

Больной взят в операционную. Начаты реанимационные мероприятия: обезболивающие, сердечно-сосудистые средства, инфузионная терапия. После определения группы крови перелито 400,0 мл одногруппной крови. После улучшения общего состояния и выведения из шока рана обильно промыта растворами антисептиков, нежизнеспособные ткани шадяще иссечены. Ключица вылучена в грудинно-ключичном сочленении. После этого произведено лигирование в ране подключичных артерий и вены проксимальнее; дистальные их участки, перевязанные веревкой, отсечены. Стволы плечевого нервного сплетения в ране найдены не были; по-видимому, отрыв их произошел на уровне первичных стволов, центральные. Повреждения плевры не выявлено. Рана закрыта местной кожной пластикой. Установлена проточная дренажная система. Наложена асептическая повязка. Выполнена контрольная рентгенография (рис. 2).

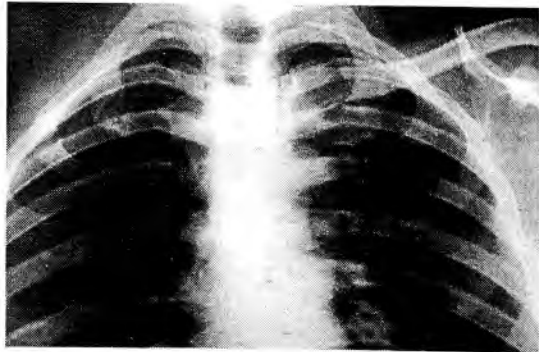


Рис. 2. Рентгенограмма больного Н. после операции.

В послеоперационном периоде анемия нарастала. Общий анализ крови: Нб — 56 г/л, эр. — $1,5 \cdot 10^{12}$ /л, л. — $6,0 \cdot 10^9$ /л, свертываемость — 3 мин, цв. показатель — 1,1, гематокрит — 18%; СОЭ — 53 мм/ч. Продолжена инфузионная терапия (включая гемотрансфузии), антибиотики, сердечно-сосудистые средства, обезболивающие, витамины. Рана зажила с участками краевого поверхностного некроза кожи. Швы сняты на 14-й день. С целью устранения фантомных болей проведен курс физиотерапевтического лечения.

Описанное в литературе незначительное кровотечение или полное его отсутствие при данном виде травмы у наблюдавшегося нами больного не имело места. Жизнь пострадавшего была спасена в первую очередь благодаря товарищу по работе, который своевременно остановил кровотечение.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЦЕНТРЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Р.С. Бакиров, А.Х. Яруллин, Р.А. Зарипов

*Кафедра гигиены, медицины труда с курсом медэкологии ФПДО
(зав. — чл.-корр. РАМН, проф. Н.Х. Амиров) Казанского государственного медицинского
университета, городская клиническая больница № 18 (главрач — Р.С. Бакиров), г. Казань*

Диагностика заболеваний в современных условиях требует не только комплексного, но и интегрированного решения возникающих проблем, что усложняет ее и увеличивает время обследования [1, 2]. В то же время диагностический процесс должен совмещать научную и практическую необходимость с экономическими возможностями [2, 4].

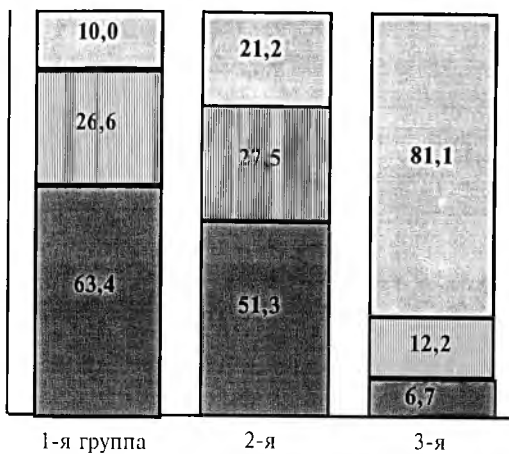
В Республике Татарстан качество диагностики реализуется благодаря наличию диагностических центров (ДЦ) при крупных больницах в городах республиканского подчинения (Набережные Челны, Нижнекамск, Елабуга, Чистополь, Альметьевск, Бугульма, Лениногорск, Азнакаево) и в Казани. На сегодня существуют две формы организации диагностических центров — ДЦ при мощных амбулаторно-поликлинических учреждениях и консультативно-диагностические центры (КДЦ) при многопрофильных городских и республиканских учреждениях. В структуре каждого из них имеются центры лучевой диагностики, представленные кабинетами (отделениями) рентгенодиагностики, УЗИ, МРТ и КРТ.

Филиалов диагностических центров (ФДЦ), которые функционируют, по данным Ю.И. Ципури и др. [5], в Тульской губернии, в Республике Татарстан не имеется, поскольку в них нет необходимости. Указанные выше города в республике расположены по территории довольно равномерно; следовательно, функции ФДЦ выполняют здесь ДЦ, имеющиеся при крупных больницах этих городов.

Этапность обследования больных в Республике Татарстан, в том числе служ-

бы лучевой диагностики, несмотря на отсутствие ФДЦ, представлена тремя уровнями: 1-й — районные лечебно-профилактические учреждения, поликлиники; 2-й — диагностические центры при городских больницах городов республиканского подчинения и городских больниц г. Казани; 3-й — КДЦ городских и республиканских крупных многопрофильных больниц. Через первый уровень проходят 80% больных, через второй — 45,5%, через третий — 14,4%. Около 20% больных в силу разных причин, среди которых основной является приезд больных в республиканские учреждения, минуя 1-й уровень, находятся на обследовании 2 и 3-го уровней.

В целях выявления эффективности существующей технологии в области лучевой диагностики была проанализирована медицинская документация 658 пациентов, прошедших комплексное обследование в КДЦ городских и республиканских многопрофильных больниц. Среди них выделены 3 группы: больных 1-й (164 чел.) направляли в ДЦ без четких показаний и первичного обследования; больных 2-й (221) — после частичного, без первичного обследования в ДЦ городов республиканского подчинения и городских больниц г. Казани, 3-й (273) — после полного обследования с использованием всех доступных методов лучевой диагностики. Анализ позволил выделить 3 основных варианта конечных результатов диагностических обследований: первый — патологии не выявлено; второй — отмечены незначительные уточнения, обнаружены изменения, не представляющие



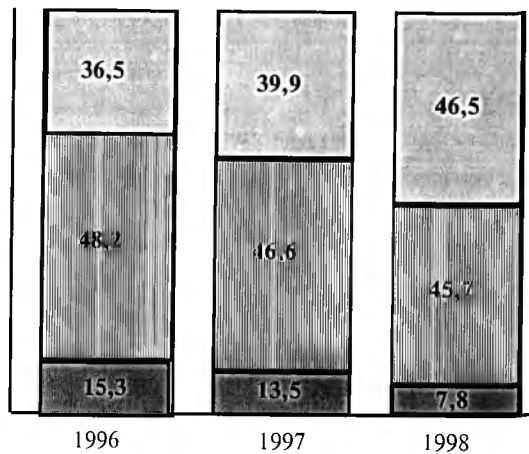
- — патология не выявлена
- ▨ — незначительные уточнения диагноза, не имеющие значения для лечения
- — новый диагноз или выявление изменений, существенных для лечения.

Рис. 1. Варианты конечных результатов диагностических исследований по лучевой диагностике в КДЦ.

ценности при выборе лечения; третий — определены отклонения, имеющие существенное значение для ранней диагностики заболеваний, постановки нового диагноза, адекватного и своевременного лечения.

Конечные результаты анализа представлены на рис. 1. У большинства больных 1-й группы были первый и второй варианты — $90,0 \pm 2,3\%$, то есть эффективность проведения обследования оказалась наименьшей. У больных 2-й группы первый и второй варианты составили $78,8 \pm 2,7\%$ ($P < 0,01$), в 3-й группе — только $18,9 \pm 2,3\%$ ($P < 0,001$). Число больных 3-й группы, у которых конечные результаты обследования имели существенное значение для постановки диагноза и лечения, составило $81,1 \pm 2,3\%$, во 2-й — $21,2 \pm 2,7\%$, в 1-й — $11,0 \pm 2,4\%$ с вероятностью ошибки не более $P < 0,001$.

Анализ диагностики в КДЦ при различных методах исследования показал неуклонное повышение показателя выявляемости заболеваний, что отражает рост эффективности функционирования лучевой диагностической службы республики в целом. Нами отмечено нарастание выявляемости заболеваний при



- — заболевания, обнаруженные на ранней стадии, со стойкими положительными результатами лечения.
- ▨ — впервые выявленная патология, лечение которой дает неполный эффект.
- — впервые выявленная патология на поздних сроках без существенного эффекта лечения.

Рис. 2. Структура впервые выявленных в КДЦ патологических состояний по значимости их для прогноза эффективности лечения и жизни в динамике.

всех методах лучевой диагностики. Так, при использовании УЗИ произошел рост этого показателя с $48,3$ до $76,7\%$ всех случаев, в том числе имеющих существенное значение для диагноза и лечения (третьего варианта) в 1,9 раза. При эндоскопии патологию обнаружили в 1,5 раза чаще (а при третьем варианте — в 2,6 раза), при РКТ — соответственно в 1,5 и 1,7 раза.

С целью углубленного изучения эффективности деятельности службы лучевой диагностики после организации в 1995 г. диагностических центров нами проведена оценка структуры впервые выявленных заболеваний. По степени нарастания их значимости для прогноза, лечения и жизни мы выделили следующие группы: впервые обнаруженное заболевание на поздней стадии без существенного эффекта лечения; впервые выявленное заболевание, лечение которого дает неполный эффект; заболевание, диагностированное на ранней стадии, со стойкими положительными результатами лечения.

Как видно из рис. 2, за 1995—1998 гг. в структуре впервые выявленных в ди-

агностических центрах патологических состояний произошли существенные изменения. Так, частота первой группы заболеваний снизилась в 2 раза, второй — осталась относительно стабильной (в пределах 48,2—45,7%), третьей — значительно повысилась (на 10%).

Таким образом, создание и функционирование диагностических центров лучевой диагностики дает положительные результаты в оказании медицинской помощи населению. Соблюдение уровней системы лучевой диагностики на этапах поликлиник, диагностических, консультативно-диагностических центров повышает качество диагностики заболеваний, позволяет увеличить число больных, прошедших законченное обследование. Четкое функционирование звеньев диагностического процесса в лучевой диагностике способствует снижению числа больных с впервые выявленной патологией на поздних сроках без существенного эффекта лечения, повышает число больных с ранней диагностикой заболеваний со стойкими положительными результатами лечения.

1. Барт Б.Я. и др. // Тер. арх. — 1994. — № 1. — С. 57—60.

2. Манусян и др. // Мед. визуализация. — Июль-сентябрь, 1997. — С. 4750.

3. Цкипури Ю.И. // Здравоохран. Российской Федерации. — 1993. — № 10. — С. 28—29.

4. Цкипури Ю.И. и др. // Здравоохран. Российской Федерации. — 1993. — № 2. — С. 6—7.

5. Цкипури Ю.И. и др. // Здравоохран. Российской Федерации. — 1994. — № 1. — С. 9—11.

Поступила 24.12.93.

RADIATION DIAGNOSTIC CENTERS IN HEALTH CARE SYSTEM

R.S. Bakirov, A.Kh. Yarulin, R.A. Zaripov

S u m m a r y

The decrease of the number of patients from 15,3 to 7,8% with the first revealed pathology late in the course of the disease without essential treatment effect and their growth from 36,5% to 46,5% with early diagnosis and steady positive treatment results are due to the organization in 1995 of the diagnostic centers in Tatarstan Republic. The positive results obtained show the high treatment efficiency, medical, social and economic profitability of diagnostic centers as one of the important subsystems of health protection.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ТОКСОКАРОЗА У ДЕТЕЙ

В.П. Булатов, Г.П. Петрова, И.Н. Черезова, Т.П. Макарова

Кафедра детских болезней № 2 (зав. — проф. В.П. Булатов) Казанского государственного медицинского университета, Детский медицинский центр (главрач — Е.В. Карлухин) МЗ РТ

Токсокароз представляет собой зоонозную инвазию с длительным рецидивирующим течением (от нескольких месяцев до нескольких лет) и полиморфными клиническими проявлениями иммунологической природы. Возбудители токсокароза относятся к классу круглых червей рода *Toxocara*. Известны два вида этого рода: *T. canis* — гельминт семейства псовых и *T. cati* — гельминт семейства кошачьих. Роль *T. canis* в патологии человека доказана твердо, а *T. cati* еще обсуждается. Эти нематоды широко распространены у кошек и собак. Пораженные животные выделяют с калом огромное количество яиц, обуславливая высокую обсемененность почвы. До 50% проб из детских песочниц содержат инвазивные яйца токсокары, которые очень устойчивы и сохраняются в почве несколько лет. Чаше заражаются дети до 5 лет. Основным источником инвазии для детей являются собаки, особенно щенки. Заражение происходит при непосредственном контакте с инвазированным животным, шерсть которого заражена инвазионными яйцами. Наибольшему риску заражения подвержены дети, страдающие геофагией, особенно во время игры в песке или с собакой.

Из яиц токсокар, попавших в рот, затем в желудок и тонкий кишечник выходят личинки, которые через слизистую оболочку проникают в кровеносные сосуды и через систему воротной вены мигрируют в печень, где часть из них оседает, инцистируется или окружается воспалительными инфильтратами, образуя гранулемы. Часть личинок по системе печеночных вен проходит фильтр печени, попадает в правое сердце и через легочную артерию — в капиллярную сеть легких. В легких часть личинок также задерживается, а часть, пройдя фильтр легких, по большому кругу кровообращения заносится в различные органы, оседая в них и вызывая поражение последних.

В процессе миграции личинки травмируют ткани, оставляя гемorragии, некрозы, воспалительные изменения. Однако ведущую роль в патогенезе токсокароза играют иммунологические и иммуно-патологические реакции: сенсибилизация метаболитами и соматическими антигенами токсокар с развитием аллергических реакций немедленного и замедленного типа. Аллергические реакции немедленного типа проявляются рецидивирующей лихорадкой, крапивницей, бронхоспазмом, эозинофилией. Морфологической основой аллергических реакций замедленного типа становится диссеминированный гранулематозный процесс с поражением печени, сердца, легких и других органов [1].

Различают висцеральный, или системный, токсокароз и токсокароз глаз. Трудности диагностики токсокароза связаны с недостаточным знанием педиатрами клиники заболевания, многообразием его проявлений, отсутствием возможности серодиагностики в условиях детской поликлиники. Клинические проявления токсокароза зависят от дозы, распределения личинок в органах и тканях, частоты реинвазии, иммунологического статуса ребенка.

С учетом полиморфизма клинических проявлений висцеральной формы заболевания, трудности диагностики был проведен ретроспективный анализ 10 клинических наблюдений токсокароза у детей. Больные поступали в клинику со следующими направлятельными диагнозами: эхинококкоз печени, анемия неясного генеза, дилатационная кардиопатия, системное заболевание крови, лейкоидная реакция эозинофильного типа и бронхиальная астма. Состояние как тяжелое было расценено у 3 детей, средней тяжести — у 3, легкой степени — у 3. В одном случае имело место бессимптомное течение токсокароза. Проведенное исследование показало, что важное значение для диагностики имеет геофагия. Из анамнеза всех детей известно, что они ели землю, песок, уголь. В доме имелись кошки и собаки.

Ведущими жалобами были вялость, слабость, плохой аппетит, гипертермия неясного генеза у 3 детей. Наблюдался ежедневный подъем температуры от 36°C утром до 38°C вечером. У 5 детей отмечалось увеличение печени на 5—6 см, селезенки на 2—3 см из-под края реберной дуги в сочетании с микрополиаденией. Нарушения сердечной деятельности проявлялись у одного ребенка аллергическим кардитом на фоне токсокароза, у других — расстройствами проводимости. У 4 детей имел место бронхолегочный синдром в виде влажного кашля и хрипов в легких. Явления бронхоспазма выявлены у одного ребенка. У одного из 10 наблюдаемых был отмечен абдоминальный синдром, который проявлялся диареей и болями в животе. У всех детей, за исключением бессимптомных форм токсокароза, присутствовали признаки поражения ЦНС: раздражительность, нарушения сна, различные расстройства поведения. У ребенка с тяжелой формой токсокароза наблюдались уртикарные высыпания на коже.

Описанные клинические данные сочетались с эозинофилией и высоким лейкоцитозом крови. Уровень эозинофилов колебался от 9 до 74%, число лейкоцитов до $72 \cdot 10^9/\text{л}$. Отмечена гипергаммаглобулинемия до 40%. У всех детей была выявлена гипохромная анемия различной тяжести (уровень Hb колебался от 60 до 95 г/л). При тяжелой и среднетяжелой формах токсокароза обнаружен высокий титр антител к антигенам токсокар (до 1:25600, норма — 1:800). Ребенок трех лет с бессимптомным течением токсокароза поступил на плановую операцию по поводу грыжи. Анализ крови показал лейкоцитоз до $30,6 \cdot 10^9/\text{л}$ и эозинофилию до 70%. При многоплановом обследовании внутренних органов изменений не обнаружено, выявлен лишь высокий титр антител к токсокарам (1:2500).

Всех детей лечили противоглистными препаратами (вермокс, пирантел) в сочетании с антигистаминными средствами и симптоматической терапией. Критериями эффективности лечения являлись регресс клинических проявлений, снижение эозинофилов, числа лейкоцитов и нормализация титра антител при иммуноферментном анализе (ИФА).

Приводим выписки из истории болезни 2 детей, больных данной патологией.

1. В., 2 года 3 месяца, поступил в ДМЦ 23.08.1995 г. из Нурлат-Октябрьского района с жалобами на плохой аппетит, слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр в течение месяца. Болен с конца июня. Родители обратили внимание на беспокойство ребенка, снижение аппетита, увеличение объема живота. Мальчик стал быстро уставать, появились боли в животе, ногах. Ежедневно повышалась температура тела: утром — до 37,6°C, вечером — до 38°C. Лечили аспирином, парацетамолом — эффекта не было. Затем у ребенка появился жидкий стул. Мальчик поступил в детское отделение ЦРБ в тяжелом состоянии.

При поступлении в ЦРБ ребенок вялый; отмечались бледность кожных покровов и слизистых, выраженная венозная сеть на брюшной стенке. Температура — 38,5°C. За время болезни пошел, перестал ходить. При осмотре живот увеличен в объеме, печень выступала на 5 см из-под реберной дуги, краем пальпировалась селезенка.

Анализ крови от 16.07.1995 г.: Нб — 65 г/л, л. — $28,6 \cdot 10^{12}/л$, эр. — $2,66 \cdot 10^{12}/л$, п. — 3%, э. — 24%, мон. — 7%, л. — 30%; СОЭ — 38 мм/ч. В ЦРБ был поставлен диагноз: анемия тяжелой степени неясного генеза; гепатоспленомегалия; эхинококк-коз печени (?).

Проведено лечение: внутривенно растворы глюкозы, реополиглюкина, гемодеза, кокарбок-силазы; витамины С, В₁, В₂, В₆; феррум-лек внутримышечно через день. На фоне лечения самочувствие ребенка улучшилось, но температура тела не снижалась. Анализы крови показывали нарастание эозинофилии. В динамике увеличились размеры печени и селезенки. С целью уточнения диагноза больной был направлен в ДМЦ.

Мальчик от первой беременности, протекавшей с токсикозом, анемией. Роды на сроке 35 нед. Масса тела при рождении — 2900 г, длина — 50 см. Выписан на 7-е сутки. Вскармливание до 6 месяцев смешанное, затем искусственное. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по календарю. Из перенесенных заболеваний — ОРВИ, ангина.

Ребенок не ест мяса, фруктов, зато в большом количестве ест землю, песок, уголь.

При поступлении в ДМЦ 25.08.95 г.: состояние тяжелое за счет интоксикации, анемического синдрома. Самочувствие нарушено. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, бледные с землистым оттенком. Зев гиперемирован, тонзиллярные миндалины гипертрофированы. Мальчик пониженной упитанности, вялый. Отмечаются периоральный, периорбитальный цианоз, частота пульса вк. Слизистые влажные, бледные, чистые. Язык обложен беловатым налетом. Микрополиадения. Над легкими перкуторно легочной звук, аускультативно пуррильное дыхание, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, систолический шум во всех точках, границы не расширены. Частота пульса — 125 уд. в 1 мин. Живот увеличен в размере, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см; край плотный, острый, подвижный. Селезенка пальпируется на 2,5 см из-под реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное; стул не нарушен.

Анализ крови при поступлении в стационар: эр. — $2,66 \cdot 10^{12}/л$, Нб — 67 г/л, л. — $28,6 \cdot 10^{12}/л$, п. — 3%, с. — 38%, э. — 28%, мон. — 5%, л. — 31%; СОЭ — 44 мм/ч. Ретикулоциты — 25,2%, пойкилоцитоз, анизоцитоз, гипохромия. В последующем лейкоцитоз и эозинофилия сохранялись на высоком уровне.

Биохимические исследования крови: содержание общего белка — 110 г/л; протеинограмма:

альбумины — 30,8%, глобулины: α_1 — 3,1%, α_2 — 15%; β — 9,4%; γ — 41,7%. Би — 6,2 мкмоль/л, АЛТ — 13 Е/л, АСТ — 32 Е/л; уровень мочевины — 2,79 ммоль/л, сывороточного железа — 7 мкмоль/л, холестерина — 2,46 ммоль/л, фибриногена — 422 мг%, протромбина — 81%.

Анализ мочи патологии не выявил.

Результаты анализа кала на гельминты и цисты лямблий при многократном исследовании отрицательные.

Проведено УЗИ печени, желчного пузыря и селезенки. Печень гетерогенной эхоструктуры со множественными участками диаметром 3—5 мм, пониженной эхогенности (имеет вид соты). Правая доля — 123 мм, левая — 75 мм. Обе доли увеличены на 4—5 см. Желчный пузырь (55×18 мм) овальной формы, умеренно перерастян. Эхогенность стенок умеренно повышена, стенки утолщены до 5 мм, содержимое анэхогенное. Селезенка увеличена на 4—5 см (103×51 мм).

Особенности развития и течения заболевания, данные объективного обследования ребенка и результаты ультразвукового исследования печени и селезенки диктовали необходимость исключения следующих заболеваний: опухоли печени, системного заболевания крови, лейкомоидной реакции эозинофильного типа, ретикулогистиоцитоза, глистной инвазии и т.д.

Исследование крови на стерильность: микрофлора не обнаружена.

Исследование крови на онкомаркеры: ферритин — 731,0 ng/ml (N=10—250 ng/ml). При таком уровне ферритина можно заподозрить онкологический процесс, для исключения которого были сделаны компьютерная и ЯМР томографии.

На серии ЯМР-томограмм отмечается увеличение размеров селезенки, печени, расширение желчных протоков. Очагов патологической интенсивности сигнала в паренхиме исследуемых органов не определяется. При введении контраста накопление его в печени, селезенке, почках, забрюшинных лимфоузлах не отмечено.

Данные компьютерной томографии: печень увеличена в размере, нижним краем до малого таза; желчные протоки печени заметно расширены (6—13 мм); желчный пузырь увеличен в размерах; селезенка увеличена, структура обычная; поджелудочную железу не удается рассмотреть из-за гепатоспленомегалии.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля пневматизированы неравномерно; сосудистый рисунок усилен, обогащен, нечетко дифференцирован; выпота в плевральных полостях нет; границы сердца не расширены (КТИ = 0,54).

Рентгенография костей черепа: форма обычная, без особенностей.

Электроэнцефалографическое исследование: смещения ЭХО-сигнала нет; ЭХО-признаки легкого гипертензионно-гидроцефального синдрома.

Дважды проводили костномозговую пункцию. Данные миелограммы от 04.09.95 г.: бластных клеток — 0,5%, соотношение лейко/эритро = 8,5/1,0. Костный мозг богат форменными элементами. Выраженная гиперплазия миелоидного ростка за счет резкого увеличения эозинофилов. Обнаружены мегакариоциты.

Иммунограмма: резкое повышение уровня IgG (18,5 г/л), IgM (5,3 г/л) и ЦИК до 1,12 ед. опт. пл. (N 0,04); снижена активность компонента и лимфоцитов в тесте E₂ РОК до 19%. Фароцитарная активность не определяется из-за эозинофилии.

Исходя из результатов анализа анамнестических данных, клинических симптомов и их динамики, сравнения с результатами инструментальных и лабораторных методов исследования был заподозрен токсокароз. При определении титра

специфических антител к различным инфекционным агентам (цитомегаловирус, герпес, токсоплазмоз, персистиоз, токсокароз) был обнаружен высокий титр антител к токсокарам в титре 1:25600.

С учетом анамнеза, клинических проявлений болезни, наличия эозинофилии в сочетании с лейкоцитозом, гипергаммаглобулинемией, гипохромной анемией, данных эпидемиологического анамнеза (ребенок сл землю — геофагия), серологических данных диагноз был выставлен окончательно: токсокароз, висцеральная форма, тяжелое течение; анемия гипохромная средней тяжести, смешанная этиология.

Больной получал лечение вермоксом (200 мг/сут) в течение месяца. Нормализовалась температура, сократились размеры печени и селезенки, число эозинофилов снизилось до 25%. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

2. Ц., 2 года 10 месяцев, поступила на обследование в кардиоревматологическое отделение ДМЦ 21.03.95 г. с жалобами на вялость, слабость, повышенную утомляемость. При оформлении ребенка в детский сад были выявлены изменения со стороны сердца. Ребенок поступил для обследования с направительным диагнозом "дилатационная кардиомиопатия (?)". Из анамнеза известно, что девочка часто ест землю.

Состояние при поступлении средней тяжести за счет хронической интоксикации (бледность, потливость). На коже туловища, конечностей — депигментированные участки. Микрополиадения. В легких — везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны; брадикардия — 58—64 уд. в 1 мин. Выслушивается систолический шум во всех точках, иррадирующий в спину и левую подмышечную область. Границы сердца не расширены. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги. Селезенка пальпируется краем. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Общий анализ крови при поступлении: эр. — $5,1 \cdot 10^{12}/л$, л. — $21 \cdot 10^9/л$, Hb — 83 г/л, п. — 13%, э. — 58%, мон. — 2%, л. — 27%, тромбоц. — $437 \cdot 10^9/л$; СОЭ — 4 мм/ч.

При первичном осмотре ребенка возникла необходимость исключить гельминтоз, лейкоэмидную реакцию эозинофильного типа, эозинофильный миокардит Леффлера, хронический кардит.

Многочисленные анализы на гельминты дали отрицательный результат.

Биохимический анализ крови: содержание общего билирубина — 9,9 мкмоль/л, общего белка — 78 г/л, мочевины — 4,7 ммоль/л, АЛТ — 17 Е/л, АСТ — 25 Е/л, холестерина — 2,58 ммоль/л, калия — 4,56 ммоль/л, кальция — 3,06 ммоль/л, С-РБ — отрицательный.

Протеинограмма: альбумин — 47%, глобулины: α_1 — 3,1%, α_2 — 16,5%, β — 12,5%, γ — 20,7%, АСЛ-0 — 165 ед/л, ревматоидный фактор — менее 5,0 ед/л, уровень сывороточного железа — 3 мкмоль/л.

ЭКГ: ритм синусовый, брадикардия — от 55 до 57 уд. в 1 мин; положение электрической оси сердца +79°С; ЭКГ-признаки АВ блокады I—II степени с проведением 2:1; гипертрофия правого предсердия, левого желудочка.

ЭХО-КГ: аорта — 19 мм; левое предсердие увеличено до 23 мм. Аортальный клапан: амплитуда раскрытия полная — 10 мм; полость левого желудочка расширена; КДР — 40 мм, КСР — 24 мм.

Сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная. EF — 72%, FS — 41%. Межжелудочковая перегородка не утолщена. ТМЖП —

5 мм. Задняя стенка левого желудочка не утолщена, ТЗ — 5,5 мм. Митральный клапан: створки не уплотнены, амплитуда раскрытия нормальная, противозапасть есть, пролапс створок. Правый желудочек расширен — 11 мм. Признаков легочной гипертензии нет.

Допплерэхокардиография: выявлены патологические потоки в полостях сердца; систолическая регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах. Заключение: ПМК II ст., ПТК I ст.

УЗИ печени: орган мелкозернистой, гомогенной структуры, с единичными уплотнениями по ходу внутрипеченочных желчных протоков и сосудов; высота правой доли — 86 мм, левой — 56 мм; желчный пузырь сокращен; диаметр печеночных вен: правая — 7,5 мм, левая — 7,5 мм.

УЗИ почек: левая — $76 \times 26 \times 38$ мм; корковый слой до 10 мм; контуры нечеткие; ЧЛС несколько уплотнена, с гиперэхогенными включениями; правая — $73 \times 27 \times 32$ мм, корковый слой — 11 мм; соотношение 1 : 3; контуры нечеткие; ЧЛС несколько уплотнена с гиперэхогенными включениями; расположение почек обычное.

УЗИ селезенки: имеют место единичные гиперэхогенные включения, контуры нечеткие (78×47 мм). В воротах визуализируется добавочная доля (18×17 мм).

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля пневматизированы равномерно; сосудистый рисунок диффузно усилен; структура корней снижена; выпота нет; очагово-инфильтративных изменений нет; границы сердца расширены; дуга по левому контуру сглажена; границы сердца расширены в поперечнике за счет левого желудочка, правого предсердия, талия подчеркнута, равномерно расширены все отделы аорты.

На основании анамнеза, клиники, наличия эозинофилии у ребенка заподозрен токсокароз, что подтвердилось результатами ИФА (титр 1 : 25600).

Был поставлен окончательный диагноз: токсокароз; аллергический кардит; НКо, подострое течение; анемия железодефицитная средней тяжести, смешанной этиологии.

Проведено лечение: пирантел, декарис, вермокс, актиферрин, витамины В₁, В₂, супрастин. Уменьшился сердечный шум недостаточности митрального клапана, снизился уровень эозинофилов до 26%, повысился уровень Hb до 100 г/л. Уменьшилось число лейкоцитов до $14,8 \cdot 10^9/л$, но сохранилась брадикардия с ЭКГ-признаками АВ-блокады I—II степени. Через месяц больная выписана. Рекомендовано повторить курс лечения вермоксом на дому по 100 мг 2 раза в день в течение 2 недель.

Катамнез был изучен у 8 детей: клинические проявления токсокароза нормализовались раньше гематологических. Число эозинофилов выше нормы сохранялось от 3 до 6 месяцев.

Таким образом, приведенные случаи заболевания подтверждают трудность диагностики в результате недостаточного знакомства врачей с описанным заболеванием. В то же время наличие в анамнезе геофагии, частые и длительно протекающие заболевания органов дыхания, гепатоспленомегалия, стойкая лейкоэмидная реакция эозинофильного типа и лейкоцитоз являются основными критериями токсокароза. Целенаправленное иммунологическое исследование (ИФА) обеспечивает раннюю диагностику и проведение специфической терапии токсокароза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Озерцовская Н.Н. и др. Клиника и лечение гельминтозов. — Ленинград, 1985.

Поступила 10.01.2000.

ВЫДАЮЩИЙСЯ ОРГАНИЗАТОР, УЧЕНЫЙ, ХИРУРГ РУСТАМ АЛЛЯМОВИЧ ВЯСЕЛЕВ



В мае 2000 г. исполнилось 100 лет со дня рождения одного из известнейших руководителей Казанского медицинского института, заведующего кафедрой госпитальной хирургии, профессора Рустама Аллямовича Вяселева. Он возглавлял институт с февраля 1947 г. по декабрь 1963 г. Это был довольно сложный период, включавший трудные послевоенные годы. Под руководством Р.А. Вяселева институт не только укрепил свои позиции как один из крупнейших медицинских вузов, но и в значительной степени продвинулся в своем развитии.

Окончив в 1926 г. медицинский факультет Московского государственного университета, Р.А. Вяселев проходит очень хорошую школу, будучи ординатором факультетской хирургической клиники, руководимой выдающимся отечественным ученым Н.Н. Бурденко. Здесь он не только усовершенствовал мастерство хирурга, но и приобщился к научно-исследовательской работе. Самостоятельный практический хирургический опыт Р.А. Вяселев получил работая заведующим хирургическим отделением в больнице г. Прокопьевска Кузбасса в течение нескольких месяцев в 1930 г. В том же году он возвращается в Москву в факультетскую хирургическую клинику в качестве аспиранта, где трудится под руководством проф. Н.Н. Бурденко до 1932 г.

В последующем жизнь и деятельность Рустама Аллямовича как хирурга, педагога, ученого были связаны с Казанью — сначала на кафедре травматологии и ортопедии Казанского ГИДУВа, а с

конца 1933 г. на кафедре госпитальной хирургии Казанского медицинского института, которую возглавлял в то время проф. В.Л. Боголюбов.

В 1942 г. Р.А. Вяселева утверждают в звании доцента. Высокие чувства патриотизма и долга перед Родиной, всегда присущие Р.А. Вяселеву, проявились во время участия в Великой Отечественной войне в качестве начальника отдела переливания крови при сануправлении 2-го Украинского фронта, ведущего хирурга эвакуошпиталя. Этот знаменательный период его жизни отмечен орденами и медалями.

С февраля 1946 г. он вновь стал работать доцентом кафедры госпитальной хирургии, а с февраля 1947 г. — директором Казанского государственного медицинского института. Именно на этом посту раскрылись его большие организаторские способности: за время его руководства институт значительно расширил свою учебную базу, увеличил прием студентов, открылся стоматологический факультет (1956), была создана центральная научно-исследовательская лаборатория (1962), построен главный учебный корпус (1960), улучшились жилищно-бытовые условия жизни студентов за счет появления новых мест в общежитиях и т.д.

Будучи руководителем Казанского государственного медицинского института, он уделял особое внимание вопросам организации научной работы. Об этом свидетельствуют вышедшие в тяжелые послевоенные годы под его редакцией несколько сборников научных работ, посвященные различным разделам медицины. Среди них следует отметить сборник научных трудов института по вопросам лечения ранений и заболеваний военного времени (1941—1945), вышедший в 1947 г., материалы научной конференции с тезисами докладов ученых медицинского института (1947). В 1949 г. под его редакцией был опубликован сборник научных работ по клинике, диагностике и терапии различных заболеваний, а также сборник статей, посвященный гигиеническим наукам (1957).

Как хирург проф. Р.А. Вяселев разрабатывал различные вопросы прежде всего хирургической науки. Его диссертационная работа «Консервирование крови концентрированными растворами цитрата натрия» (1939) несомненно повлияло на развитие гемотрансфузиологии, особенно накануне Великой Отечественной войны. Интенсивно он работал и над проблемами военно-полевой хирургии. В этой области им был накоплен большой практический опыт, положенный в основу интереснейших лекций, которые он читал студентам. В связи с этим следует вновь упомянуть о трудах Казанского государственного медицинского института «Вопросы лечения ранений и заболеваний военного времени (1941—1945)», которые были опубликованы в 1947 г. по инициативе и под редакцией проф. Р.А. Вяселева. В этом большом по объему (более 270 стр.) и хорошо

проиллюстрированном сборнике работ представлен клинический материал, до сих пор не потерявший своего значения. В своей вступительной статье проф. Р.А. Вяселев дал глубокую и исчерпывающую характеристику различных казанских научных школ, представленных выдающимися отечественными учеными. На кафедре госпитальной хирургии, где работал ученый, в этот период выполнялись работы клинического, клинико-лабораторного, экспериментально-морфологического и историко-хирургического характера. Среди разрабатываемых тем были и вопросы переливания крови, лечения осложнений язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, перитонита, сепсиса, газовой инфекции. Значительное место в деятельности клиники занимали проблемы раневого сепсиса и столбняка. Проф. Н.И. Соколов, возглавлявший кафедру, выполнил фундаментальную научную работу о кишечных свищах огнестрельного происхождения, что было отражено в напечатанной солидной монографии. В вышедшей под редакцией Р.А. Вяселева книге трудов медицинского института, помимо указанной работы Н.В. Соколова о кишечных свищах, являющейся и по сей день образцом разработки данной проблемы, представлены труды ряда крупных ученых-хирургов того периода: «Огнестрельные аневризмы конечностей» (проф. Б.Г. Герцберг), «К вопросу о лечении инфицированных огнестрельных ранений» (проф. И.В. Домрачев), «Клинические наблюдения над язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки за время Великой Отечественной войны» (доц. И.Ф. Харитонов) и др.

Еще в предвоенные годы Р.А. Вяселевым было опубликовано несколько оригинальных работ: «О желудочной тетании», «Промышленные ранения и ожоги и их лечение риванолом», «О применении новокаинового блока при роже», «К вопросу об изолированных травматических расхождениях и вывихах лонного сочленения», «К вопросу о газовой инфекции в условиях мирного времени», «О профилактике эмболии при переливании крови». В 1939 г. на заседании общества хирургов Р.А. Вяселев сделал основанный на клиническом материале доклад по проблеме лечения диффузных желудочно-дуоденальных кровотечений. Он был одним из лучших специалистов по переливанию крови. Отнюдь не случайно его кандидатская диссертация была посвящена этому вопросу. Р.А. Вяселев читал курс лекций по переливанию крови не только студентам, но и врачам Татарстана и соседних республик. С 1946 г., будучи уже доцентом кафедры госпитальной хирургии, он вел курс военно-полевой хирургии.

В послевоенные и последующие годы Р.А. Вяселев в своей научной деятельности основное внимание уделял вопросам абдоминальной патологии, гастроэнтерологии. Проблема перитонита стала ведущей научной проблемой кафедры, появились фундаментальные исследования по вопросам патогенеза и лечения перитонита (И.А. Салихов). В частности, были углубленно изучены механизм и последовательность развития функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта при перитоните. Проф. Р.А. Вяселев занимался вопросами применения антихолинэстеразных препаратов, и в частности появившегося в то время нибуфина как средства лечения паретических состояний кишечника. Под его руководством была выполнена диссертационная работа по биохимическим сдвигам при перитоните

(З.А. Мухамедов). Проводились разнообразные гистохимические и цитохимические исследования при воспалении (А.Б. Ахмеров). Отмечены дегенеративные изменения нервного аппарата желудочно-кишечного тракта в условиях перитонита.

Диапазон деятельности проф. Р.А. Вяселева как хирурга был чрезвычайно широк. Практическая работа его в свое время в клинике Н.Н. Бурденко явилась прекрасной хирургической школой. Он был весьма компетентен в вопросах черепно-мозговой травмы, оперировал с успехом, например большие черепно-мозговые грыжи. При разработке методов местного лечения ожогов ученый использовал антисептические растворы, считая подобное воздействие оптимальным для предупреждения и редукции воспалительной реакции в ожоговой ране и более быстрого ее очищения, что, в свою очередь, способствовало более ранней регенерации.

Значительное внимание уделял проф. Р.А. Вяселев проблемам костно-суставного туберкулеза, методам его хирургического лечения. В частности, под его руководством стали проводиться практические занятия субординаторов-хирургов в соответствующем лечебном учреждении.

Вместе с проф. М.М. Шалагиным и Н.В. Соколовым он стоял у истоков развития легочной хирургии в г. Казани; первые операции подобного рода были выполнены в клинике госпитальной хирургии.

При гастродуоденальных кровотечениях он подчеркивал важность индивидуальной лечебной тактики и, вопреки принятому тогда консервативному шаблону, отмечал важность более широкого применения активного и раннего хирургического лечения.

Весьма интересным представляется метод лечения, который Р.А. Вяселев использовал при некоторых заболеваниях крови и так называемом синдроме Банти с помощью спленэктомии.

При шоковых состояниях он совершенно справедливо обосновывал необходимость включения новокаиновых блокад в противошковые лечебные комплексы при травмах различных локализаций. Клиника, руководимая проф. Р.А. Вяселевым, активно и достаточно длительное время занималась вопросами травматологии и ортопедии, осуществляя дежурства по оказанию неотложной травматологической помощи наряду с urgentной абдоминальной хирургией.

Среди многих хирургических проблем, которые разрабатывала клиника, следует также отметить лечение осложненных форм холецистита, закрытых травм живота, острой артериальной непроходимости. Большое внимание проф. Р.А. Вяселев уделял вопросам применения гормонов, и в частности глюкокортикоидов, при различных патологических состояниях.

Особо следует подчеркнуть огромную роль Рустама Аллямовича в возрождении «Казанского медицинского журнала» в 1957 г., которому он уделял постоянное внимание и способствовал совершенствованию его качества.

Обширная и активная работа проф. Р.А. Вяселева как руководителя вуза, ученого, педагога, хирурга может служить образцом служения народу для нынешних и последующих поколений.

Проф. И.А. Салихов,
доц. А.Б. Ахмеров (Казань)

АКАДЕМИК БОРИС АЛЕКСЕЕВИЧ КОРОЛЕВ И ЕГО ШКОЛА



Научная и медицинская общественность Российской Федерации отметила 90-летие Бориса Алексеевича Королева — выдающегося ученого, патриарха хирургии, создателя научной и хирургической школы, академика РАМН, Героя Социалистического труда, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата премии Нижнего Новгорода, почетного гражданина города Горького, кавалера двух орденов Ленина, ордена Трудового Красного Знамени, Октябрьской революции, многих медалей и других наград.

Борис Алексеевич Королев родился 7 декабря 1909 г. в г. Казани в семье земского врача Алексея Николаевича Королева и его супруги Варвары Михайловны. В Нижний Новгород семья Королевых переехала в 1921 г. из с. Юрино, где работали родители. Здесь Борис Алексеевич окончил школу второй ступени, а в 1929—1934 гг. учился на медицинском факультете Нижегородского университета, который к завершению его учебы был реорганизован в Горьковский медицинский институт. После службы в рядах Советской Армии он возвратился в г. Горький, и с тех пор его жизнь неразрывно связана с нашим городом. Вначале он работал ординатором хирургической больницы № 6, затем перешел в 7-ю хирургическую больницу, одновременно был ассистентом кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии.

В феврале 1938 г. его избрали на должность ассистента кафедры факультетской хирургии, руководимой проф. Е.Л. Березовым. С глубоким уважением и благодарностью вспоминает Борис Алексеевич своих учителей — проф. В.И. Дурмашкина, главного врача 6-й больницы С.И. Кузнецова, профессора, заслуженного деятеля науки Е.Л. Березова.

В годы Великой Отечественной войны Б.А. Королев был ведущим хирургом, консультантом эвакогоспиталя, научным сотрудником

областной станции переливания крови. Несмотря на большую практическую работу, он постоянно занимался научными исследованиями, которые завершились в 1944 г. защитой кандидатской диссертации на тему “Плазма и сыворотка как заменители цельной крови”.

В 1945 г. Б.А. Королев был избран на должность доцента кафедры факультетской хирургии. В те годы основным направлением работы этой клиники была желудочная хирургия. Здесь одновременно с клиниками В.И. Казанского, Б.В. Петровского впервые в нашей стране осваивались и хирургические методы лечения рака пищевода и кардии. Вместе со своим учителем Е.Л. Березовым методы оперативного лечения рака пищевода и кардии разрабатывал один из самых лучших его учеников Б.А. Королев. Итогом этого многолетнего упорного труда явилась докторская диссертация на тему “Чресбрюшинные операции на нижнем отделе пищевода и кардии желудка”, которую Борис Алексеевич защитил в 1951 г. В том же году Б.А. Королева избрали профессором кафедры госпитальной хирургии.

Основной базой кафедры являлась областная больница. Борису Алексеевичу было поручено возглавить новую базу клиники — больницу № 5. Трудностей было немало. Только что созданная больница не имела достаточной материальной базы, не хватало врачей, среднего и младшего медицинского персонала. Больница 4 дня в неделю принимала больных с неотложными заболеваниями. Борису Алексеевичу приходилось работать не только днем, но и в ночное время: молодые врачи не всегда могли справиться со сложными операциями. Кроме того, надо было учить их диагностике, послеоперационному ведению, то есть создавать свою школу с едиными установками. Благодаря исключительному трудолюбию и таланту молодого профессора, неустанной помощи главного врача, заслуженного врача РСФСР Н.Л. Пятницкого удалось в короткий срок разрешить многие вопросы, добиться хороших результатов в лечебной и педагогической работе. Отнюдь не случайно с 1952 г. клиническая больница № 5 стала базой хирургических клиник ГГМИ, а Б.А. Королева выбрали заведующим кафедрой вначале общей, а затем госпитальной хирургии.

В первые годы основным направлением деятельности Б.А. Королева и его учеников была неотложная и плановая абдоминальная хирургия. Без этих разделов хирургии было бы невозможно обучать студентов старших курсов. Им разработаны и внедрены в практику операции при кардиоспазме, портальной гипертензии, заболеваниях печени и поджелудочной железы, раке пищевода и кардии желудка и др. Практически трудно назвать заболевание органов брюшной полости, требующее оперативного вмешательства, при котором в настоящее время в клинике не могла бы быть оказана помощь. И по сей день Борис Алексеевич считает абдоминальную хирургию одним из важнейших разделов работы клиники.

Еще в клинике Е.Л. Березова Борис Алексеевич начал освоение легочной хирургии. Первые резекции легкого в Н. Новгороде он осуществил в 1947 г. В те годы подобные операции в нашей стране выполнялись немногими хирургами и исчислялись единицами. Не были разработаны

методы операции, обезболивания, профилактики и лечение операционного и послеоперационного шока, методы предоперационной подготовки. Поэтому первые научные труды молодых учеников Б.А. Королева были посвящены именно этим вопросам. В короткий период были освоены и внедрены в практику резекции легких при туберкулезе, раке, легочных нагноениях, резекция легких в детском возрасте.

В 1959 г. Б.А. Королеву было присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации, в 1961 г. он был избран членом-корреспондентом, а в 1969 г. — действительным членом АМН СССР. С 1960 г. он член правления всесоюзного общества хирургов, с 1968 г. — действительный член Международного общества сердечно-сосудистых хирургов. Проф. Б.А. Королев — Почетный член Российских научных обществ хирургов и анестезиологов-реаниматологов, научных обществ хирургов Москвы, Киева, Ижевска, Перми, Вологды, а с 1994 г. — Почетный член Евро-Азиатской академии. Б.А. Королев избран Почетным председателем Нижегородского общества хирургов, председателем которого был 25 лет; он основатель и председатель Нижегородского общества кардиологов.

Основоположник и признанный глава широкой известной во всем мире Нижегородской школы кардиохирургов, он в 1955 г. выполнил первую операцию на сердце при стенозе митрального клапана. С тех пор пройден большой и трудный путь к сложным реконструктивным операциям на открытом сердце в условиях гипотермии и искусственного кровообращения. За 45 лет Борисом Алексеевичем и его учениками выполнено свыше 20 тыс. операций на сердце, из них более 10 тыс. на “открытом” сердце. На базе клиники был создан крупный межобластной кардиохирургический центр, научным руководителем которого по настоящее время является Б.А. Королев. Большая заслуга принадлежит Борису Алексеевичу в организации и развитии сосудистой хирургии, анестезиолого-реанимационной службы города и области.

Борис Алексеевич — автор 8 монографий и 425 научных работ. Под его руководством защищены 23 докторские и 67 кандидатских диссертаций. Более 20 учеников работают профессорами, 14 из них стали заведующими кафедрами. В 1967 г. за достижения в области сердечно-сосудистой хирургии он был награжден серебряной медалью Государственного комитета ВДНХ, имеет медаль “За отличные успехи в работе Высшей медицинской школы”.

Большое внимание Борис Алексеевич уделяет подготовке молодых кадров врачей. По его инициативе введены курсовые работы для субординаторов-хирургов, многие из них удостоены первых премий на научных студенческих конференциях. Представители научной школы академи-

ка Королева работают в различных регионах страны, что свидетельствует об огромном научном вкладе его в отечественную и мировую хирургию.

Б.А. Королев ведет большую общественную деятельность, которая носит ярко выраженный гуманистический характер. Как депутат Верховного Совета СССР (1962, 1972), областного и городского Советов народных депутатов нескольких созывов он много сделал для местного здравоохранения и простых нижегородцев. В 1976 г. одним из первых Борис Алексеевич был удостоен звания Почетного гражданина г. Горького, в 1984 г. — звания Героя Социалистического Труда, награжден двумя орденами Ленина (1961, 1984), Октябрьской Революции (1976) и 7 медалями. В 1995 г. он стал лауреатом премии Нижнего Новгорода за развитие сердечно-сосудистой хирургии.

Даже столь краткий обзор сделанного Б.А. Королевым для развития хирургии, медицинской науки и здравоохранения невольно вызывает восхищение: в чем причина и секрет его успеха? Они заключаются прежде всего в его личности, сочетающей широкий разносторонний талант, удивительную трудолюбие, исключительную целеустремленность и организованность. Если присоединить к этому подлинно энциклопедическую образованность, огромный клинический и практический опыт, блестящее мастерство хирурга, прекрасные личные качества, то становятся понятными истинные масштабы Бориса Алексеевича.

Послеователь лучших традиций, идущих от Н.И. Пирогова, Н.В. Склифосовского, А.В. Мартынова, Борис Алексеевич всегда ставит интересы больного на первый план. Операция, даже самая сложная и технически безупречно выполненная, должна быть прежде всего обоснована, направлена на спасение жизни больного, ее продление. Прежде чем внедрить какой-либо новый метод в клинику, решиться на операцию, учит Борис Алексеевич, необходимо всесторонне и тщательно отработать его в эксперименте, дать четкие анатомо-морфологические и клинические обоснования.

Удивителен талант Бориса Алексеевича как хирурга. Всякий раз, помогая ему в операционной, удивляешься его бережному отношению к тканям — рассечено столько, сколько нужно, и не больше. Движения рук быстры, но отнюдь не торопливы, они точны, но не резки. Мягкое “туше” артистически работающих пальцев производит большое впечатление.

Сила Бориса Алексеевича Королева не только в его удивительно сохраненной творческой энергии, но и в его школе, развивающей его идеи, в его учениках, для которых принципы Учителя — правила их жизни.

Проф. А.П. Медведев (Н.Новгород)

Теоретическая и клиническая медицина

Theoretical and Clinical Medicine

Шайхутдинова Л.Н. Распространенность и система профилактики врожденных пороков развития в Республике Татарстан.....	161
Миролубов Л.М., Петрушенко Д.Ю., Захаров А.А., Калинин Ю.Б., Сабирова Д.Р., Арзин Д.Н., Сингатуллин М.Г., Бикташева Л.З., Хамидуллин А.Ф. Место паллиативных операций в лечении больных тетрадой Фалло.....	165
Альбицкий В.Ю., Менделевич В.Д., Галиева С.Х. О здоровье детей дошкольного возраста, родившихся недоношенными.....	167
Гилязева В.В. Влияние сочетания димефосфона и ксимедона на состояние местного иммунитета полости рта.....	170
Хамитова Э.Г., Хамитов Р.Ф., Закирова А.К. Изменения активности ферментов в крови при неспецифических заболеваниях легких.....	172
Наумов В.Ф., Мухаиров Р.Г., Мустафин З.З., Мрасов Н.М., Шамеева Ф.З. Сравнительная оценка трудоспособности больных язвенной болезнью после резекции желудка по Биллрот I и II и дуоденопилоропластики.....	176
Хунафин С.Н., Власов А.Ф., Нурмухаметова А.А., Гатторов И.Х., Булгаков В.Р. Билиблиарные свищи.....	179
Беляев М.В. Возможности и перспективы малоинвазивной хирургии варикозной болезни.....	181
Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Зубаирова Л.Д., Свintenok Г.Ю., Ахмадеев А.Р., Григорьев В.Н., Нехорошкова З.М. Выявление гемокоагуляционной активности лейкозных клеток при остром миелобластном лейкозе и хроническом миелолейкозе.....	185
Кулагин О.Л. Влияние на процесс гликирования сывороточного альбумина синтетических противодиабетических средств.....	188
Батинов А.А., Бутолин Е.Г. Влияние хлоридитана на содержание гликозаминогликанов в крови и печени крыс при аллоксановом диабете.....	192
Валеева И.Х., Гумерова А.А., Киясов А.П. О механизме пролиферации гепатоцитов, индуцированной нитратом свинца.....	195
Малков И.С., Шаймарданов Р.Ш., Коробков В.И., Шарифисламов И.Ф., Байдина И.Н., Талалин Л.А. Критерии оценки синдрома эндогенной интоксикации при перитоните.....	198
Вандыш В.В., Табеева Д.М. К обоснованию функционального диагноза органического психического расстройства в судебно-психиатрической практике.....	200
Будаев А.И., Горин В.С., Шин А.П., Рыбников С.В. Диагностика и лечение трубной беременности эндоскопическим методом.....	204
Мельников В.А. Системные и регионарные нарушения гемодинамики матери и плода при гестозах.....	207

Обзоры

Ослопов В.Н., Заббарова А.Т., Богданов Э.И. Клиническое значение определения ионтранспортных функций клеточных мембран при гипертонической болезни и ее церебральных осложнениях.....	211
---	-----

Shaikhutdinova L.N. Incidence and prevention system of congenital developmental defects in Tatarstan Republic.....	161
Mirolyubov L.M., Petrusenko D.Yu., Zakharov A.A., Kalinicheva Yu.B., Sabirova D.H., Arzin D.N., Singatullin M.G., Biktasheva L.Z., Hamidullin A.F. A place of palliative operations in the treatment of patients with the Fallot's tetrad.....	165
Albitsky V.Yu., Mendelevich V.D., Galieva S.Kh. Health of preschool aged children prematurely born.....	167
Gilyazeva V.V. Effect of the combination of dimephosphone and ximedone on the local immunity state of oral cavity.....	170
Khamitova E.G., Khamitov R.F., Zakirova A.K. Variation of enzyme levels in blood in nonspecific pulmonary diseases.....	172
Naumov V.F., Minkhairov R.G., Mustafin Z.Z., Mrasov N.M., Shameeva F.Z. Comparative estimation of ability to work of patients with peptic ulcer after standard stomach resection and duodenopiloroplasty.....	176
Khunafin S.N., Vlasov A.F., Nurmukhametov A.A., Gattorov I.Kh., Bulgakov V.R. Biliobiliary fistulas.....	179
Belyaev M.V. Possibilities and prospects of lowinvasive surgery of varicosity.....	181
Zubairov D.M., Andrushko I.A., Zubairova L.D., Svintenok G.Yu., Akhmadeev A.R., Grigoriev V.N., Nekhoroshkova Z.M. Revealing hemocoagulative activity of leukemia cells in acute myeloblastic leukemia and chronic myeloleukemia.....	185
Kulagin O.L. Effect of synthetic antidiabetic agents on the serum albumin glucosylation process.....	188
Batinov A.A., Butolin E.G. Effect of chloditane on the content of glycosaminoglykanes in blood and liver of rats with alloxan diabetes.....	192
Valeeva I.Kh., Gumerova A.A., Kiyasv A.P. On the mechanism of hepatocyte proliferation induced by lead nitrate.....	195
Malkov I.S., Shaimardanov R.Sh., Korobkov V.I., Sharadislamov I.F., Baidina I.N., Talalin L.A. Criteria for the estimation of the endogenous intoxication syndrome in peritonitis.....	198
Vandysh V.V., Tabeeva D.M. To the justification of functional diagnosis of the organic psychic disorder in forensic and psychiatric practice.....	200
Budaev A.I., Gorin V.S., Shin A.P., Rybnikov S.V. Diagnosis and treatment of tubal pregnancy by the endoscopic method.....	204
Melnikov V.A. Systemic and regional disorders of hemodynamics of mother and fetus in gestosis.....	207

Surveys

Osloпов V.N., Zabbarova A.T., Bogdanov E.I. Clinical importance of determining iontransport functions of cell membrane in hypertension and its cerebral complications.....	211
--	-----

Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С.
Апоптоз: характеристика, методы изучения и
его роль в патогенезе атопических заболева-
ний.....

217

Исмагилов М.Ф., Шаповал Н.С. Распростра-
ненность цереброваскулярной патологии.....

223

Краткие сообщения

Печерская Г.А., Ишенин Ю.М. Диагностичес-
кие аспекты первичного гиперпаратиреоза.....

226

*Хаертынов Х.С., Абильмагжанова Л.М.,
Авдеева Н.Н.* Висцеральный лейшманиоз в Ка-
зани.....

227

*Булашова О.В., Шутлов А.В., Саегараев А.К.,
Булатова Т.В., Шарапова Л.А., Ахметова Д.К., Яп-
паров И.Г.* Случай успешного лечения двенад-
цатидневной гипогликемической комы.....

228

Неттов Г.Г. Гломусная опухоль ногтевой фа-
ланги пальцев кисти и ее лечение.....

228

*Микусев Г.И., Хайдаров Ф.Ф., Гайнул-
лин Р.У., Ахметзянов Н.Н.* Случай отрыва лопат-
ки с верхней конечностью.....

229

Организация здравоохранения

Бакиров Р.С., Яруллин А.Х., Зарипов Р.А.
Диагностические центры лучевой диагностики
в системе здравоохранения.....

231

В помощь практическому врачу

*Булатов В.П., Петрова Г.П., Черезова И.Н.,
Макарова Т.П.* Клиника и диагностика токсо-
кароза у детей.....

234

Юбилейные даты

Салихов И.А., Ахмеров А.Б. Выдающийся орга-
низатор, ученый, хирург Рустам Аллямович
Вяसेлев.....

237

Медведев А.П. Академик Борис Алексеевич
Королев и его школа.....

239

Boichuk S.V., Mustafin I.G., Fassakhov R.S.
Apoptosis: characteristic, research methods and
its role in atopic disease pathogenesis.....

Ismagilov M.F., Shapoval N.S. Incidence of
cerebrovascular pathology.....

Short Communications

Pecherskaya G.A., Ishenin Yu.M. Diagnostic
aspects of primary hyperparathyroidism.....

*Khaertynov Kh. S., Abilmagzhanova L.M., Avdee-
va N.N.* Visceral leishmaniasis in Kazan.....

*Bulashova O.V., Shutov A.V., Saetgaraev A.K.,
Bulatov I.V., Sharapiva L.A., Akhmetova D.K., Yappa-
rov I.G.* A case of successful treatment of 12-day
hypoglycemic coma

Nettov G.G. Glomus tumor of the hand finger
phalangette and its treatment.....

*Mikusev G.I., Khaidarov F.F., Gainullin R.U.,
Akhmetzyanov N.N.* A case of scapula abruption with
upper extremity.....

Organization of Health Protection

Bakirov R.S., Yarullin A.Kh., Zariyov R.A.
Radiation diagnostic centers in health protection
system.....

Guidelines for Practitioner

*Bulatov V.P., Petrova G.P., Cherezova I.N.,
Makarova T.P.* Clinical picture and diagnosis of
toxocarosis in children.....

Anniversaries and Dates

Salikhov I.A., Akhmerov A.B. The prominent
organizer, scientist, surgeon Rustam Allyamovich
Vyaselev.....

Medvedev A.P. Boris Alekseevich Korolev,
academician and his school.....