

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. акад. И. П. ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
Н. А. ЯИЦКИЙ

Том XIX · № 1 · 2012

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2012

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –
Н. А. Яицкий – акад. РАМН
Зам. главного редактора –
Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.
Ответственный секретарь –
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.
Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.
А. Я. Гриненко – д. м. н., проф.
В. В. Гриценко – д. м. н., проф.
Г. И. Заславский – д. м. н., проф.
Ю. Д. Игнатов – акад. РАМН
М. М. Илькович – д. м. н., проф.
А. И. Крылова – к. м. н., доцент
Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.
Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.
Ю. С. Полушин – чл.-корр. РАМН
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.
С. А. Симбирцев – д. м. н., проф.
А. В. Смирнов – д. м. н., проф.
В. В. Тец – д. м. н., проф.
В. В. Томсон – д. м. н., проф.
А. А. Тотолян – чл.-корр. РАМН
В. Н. Трезубов – д. м. н., проф.
Е. В. Шляхто – акад. РАМН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
А. А. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
Г. И. Воробьев – акад. РАМН (Москва)
А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
М. Р. Сапин – акад. РАМН (Москва)
В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
С. Б. Середенин – акад. РАМН (Москва)
А. А. Скоромец – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
А. С. Тиганов – акад. РАМН (Москва)
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
Н. А. Яицкий – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
Э. С. Габриелян – акад. (Ереван)
В. Н. Гурин – акад. БАН (Минск)
Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)
Jan M. van Ree (Нидерланды)
F. De Rosa (Италия)
George E. Woody (США)
James A. Hoxie (США)
Ian Frank (США)
A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редактор *Л. А. Алексина*
Обложка и художественное оформление *Е. В. Корнилова*
Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*
Корректор *В. А. Черникова*

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.
Подписано в печать 08.02.2012. Формат бумаги 60x90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. № 456/12. Заказ .
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина, М. А. Нема, Ю. К. Успенская

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ
В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ 6

И. А. Шмони́на, А. А. Шмони́н, Е. И. Краси́льникова, Н. А. Тотоля́н

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ
С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: ВОЗМОЖНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ 11

Организация здравоохранения

А. О. Гусев

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СТАЦИОНАРНЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ ИЛИ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА 17

Оригинальные работы

А. Л. Акопов, В. И. Егоров, В. В. Варламов, И. В. Чистяков, И. В. Дейнега, Махмуд Райд, Арулдас Карлсон, И. Н. Логинов

ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО 20

Д. Е. Попов, А. В. Седнев

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ 24

О. С. Панкратова, А. Б. Чухловин, С. Н. Ширяев, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАКТИВАЦИИ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА
ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ 26

В. Н. Клименко, В. Я. Сазонов, Р. К. Назыров

СИНДРОМ ВЫГОРАНИЯ: ЕГО СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ
У ВРАЧЕЙ-ОНКОЛОГОВ 31

Э. С. Кафаров, А. В. Стабрედов

ВАРИАНТЫ И АНОМАЛИИ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧКИ ЧЕЛОВЕКА 33

Э. В. Туманов, К. Н. Романович, В. В. Колкутин

О РОЛИ СОСУДИСТОГО НЕКРОЗА В РАЗВИТИИ ГЕМОМРАГИЙ
В СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА ПРИ ПЕРЕОХЛАЖДЕНИИ 36

Е. Ю. Калинина, О. Д. Ягмуров

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ И ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК
И ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО СМЕРТЕЛЬНОГО ОТРАВЛЕНИЯ
БЫТОВЫМ ГАЗОМ 39

О. В. Долгих, Д. Г. Дианова, А. М. Гугович

АПОПТОЗ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ ФЕНОЛАМИ 41

М. В. Дубина, О. Н. Васильев, Т. Д. Федосенко

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ
ОДОНТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ 44

Т. С. Гуревич

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКИХ СПОРТИВНЫХ
КВАЛИФИКАЦИЙ 48

И. А. Клубкова, Л. В. Щеглова	
КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БРАДИАРИТМИЙ У ЮНОШЕЙ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА	50
В. С. Василенко, С. А. Бондарев	
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ, ИСПЫТЫВАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕ	54
В. М. Седов, И. Ю. Сенчик, П. П. Бельтюков, И. А. Кравцова, О. Ю. Николаева, М. А. Моногарова	
РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ГЕРМЕТИЗИРУЮЩЕЙ ПРОПИТКИ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ФТОРЛОН-ЛАВСАНОВЫХ ПРОТЕЗОВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ	58
К. Т. Алиев, Е. В. Бондаренко, С. А. Волкова, Д. А. Лобацевич, А. Н. Правдина, Д. Г. Смолко	
К ВОПРОСУ О КЛИНИКЕ СПОНДИЛОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОМ БАССЕЙНЕ	60
Е. Н. Смолина, М. И. Кадинская, О. В. Приданцева	
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТО-БИЛИАРНОЙ ЗОНЫ	63
О. Н. Павлов	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У БОЛЬНЫХ ИБС	66
Л. А. Шестакова	
КОРРЕКЦИЯ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С КОМОРБИДНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КЛЕТОЧНО- МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ	69
Н. Н. Бурова, Т. Д. Глебовская, Н. В. Соловьева, Н. А. Михальчикова	
ОСТЫЕ КОРОНАРНЫЕ СОБЫТИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ПЕРВЫЕ ТРИ ГОДА ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST И ПОЛНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	73
Л. Бен Рхума, Л. И. Левина	
СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА	76
А. М. Халиль, В. И. Трофимов, А. А. Бибикова	
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ	78
О. В. Острейко, С. В. Можаяев, Д. Е. Мацко, М. А. Шевцов, А. С. Поживил	
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБЛАСТИ МОЗГА, ПОДВЕРГНУТОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОДЕСТРУКЦИИ	80
С. Н. Пчелина, А. К. Емельянов, А. С. Дроздова, А. Ф. Якимовский, А. Л. Шварцман	
МЕТОД «ДОЗЫ ГЕНА» НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕЛЕЦИЙ/МУЛЬТИПЛИКАЦИЙ ЭКЗОНОВ ГЕНА PARK2 И ГЕНА SNCA У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА	82
И. А. Монахова, В. И. Роцин, В. Г. Агишев, В. С. Султанов	
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «РОПРЕН» В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНЫХ ПСИХОЗОВ	87
С. Х. Аль-Шукри, И. А. Корнеев, С. Ю. Глазнева	
НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ ВОЗРАСТНОГО ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ У МУЖЧИН С РАССТРОЙСТВАМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ	90
Т. Э. Ивашенко, В. М. Болотских	
ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ GSTS У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ	93

В. В. Вакарева, Л. В. Щеглова ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ	97
О. В. Сорокина, З. М. Мартикайнен, В. М. Болотских, А. М. Савичева, М. С. Зайнулина МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ	99
А. В. Глухова, Н. В. Шулешова МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ ВЕСТИБУЛЯРНОГО СИНДРОМА ПРИ ЛЕГКОЙ ХЛЫСТОВОЙ ТРАВМЕ	106
В. Л. Попов, В. М. Караваев ОСОБЕННОСТИ ПОЗВОНОЧНО-СПИННО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ СМЕРТЕЛЬНОЙ ТУПОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ ТЕЛА	109
Чжан Фань, Юань И, И. Г. Трофимов, Г. А. Хацкевич ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕСЪЕМНОЙ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ В КАЧЕСТВЕ ОСНОВНОГО И ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО МЕТОДА ФИКСАЦИИ	113
А. А. Гайдук, А. А. Потапчук ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА СО СТАТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ОПРОНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА	116
А. С. Петров, Г. И. Синенченко, С. Ю. Дворецкий, И. В. Гайворонский СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ОПУХОЛЕВОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ	118
Д. А. Петровский ВЫЯВЛЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ АУГМЕНТАЦИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	121
Краткие сообщения	
И. В. Слепцов, Р. А. Черников, А. Н. Бубнов, Ю. Н. Федотов, В. А. Макарьин, А. А. Есипова ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ	124
Е. О. Бочарова ПРИМЕНЕНИЕ АРТИКУЛЯТОРОВ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ	125
Е. О. Марусова ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА, ОСЛОЖНЕННОМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ	126
С. Н. Тульцева ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА	127
Ж. А. Миронова, В. И. Трофимов, Е. Д. Янчина, М. В. Дубина, А. С. Улитина АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ <i>GLN27GLU</i> ГЕНА БЕТА2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА <i>ADRB2</i> С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ...	128
Фен Линь, Л. А. Алексина, М. М. Соловьев ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТониКИ И ПЕРЕКРЕСТНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЭСТЕТИЧЕСКОГО ВОСПРИЯТИЯ ЛИЦ СТУДЕНТОВ КИТАЯ И РОССИИ	129

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.248-092]:575

**В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина,
М. А. Нема, Ю. К. Успенская**

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра госпитальной терапии имени академика М. В. Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Эпигенетика может быть определена как изучение наследственных изменений фенотипа, таких как характер экспрессии генов специфического типа клеток, что не является следствием изменения последовательности нуклеотидов в самом генетическом коде. Эпигенетические феномены вызываются множеством молекулярных механизмов, включающих посттранскрипционные гистонные модификации, мутации гистонов, АТФ-зависимых хроматинремоделирующих комплексов, белковых комплексов поликомб/триракс, малых или других некодирующих РНК (в том числе малых интерферирующих РНК) и метилирование ДНК [37]. Изменения структуры хроматина играют главную роль в формировании механизмов регуляции деятельности генов во всех клетках. Открывая (эухроматин) и закрывая (гетерохроматин) конформации хроматина контролируются гистонными модификациями и структурой гистонов, а также активностью множества негистоновых белков (рис. 1) [23].

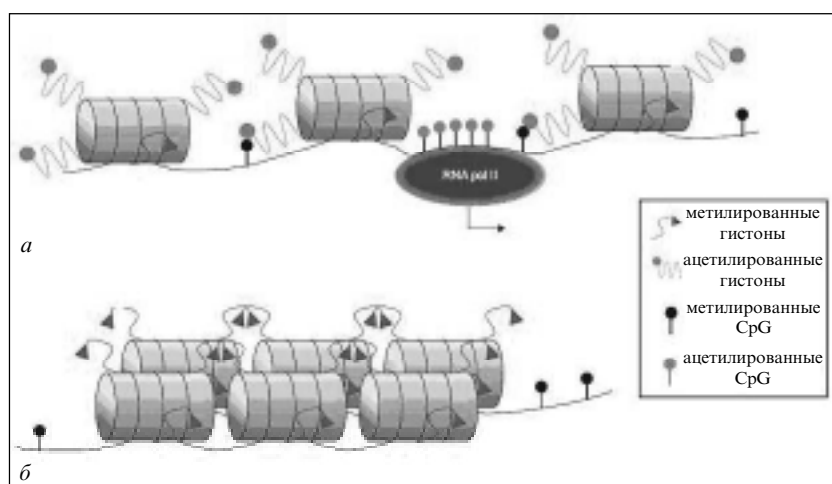


Рис. 1. Схема строения эухроматина и гетерохроматина: *а* – в эухроматине промоторный «СрG-островок» – доступный для регуляторных элементов участок, свободный от нуклеосомы. С сайтом начала транскрипции может связаться РНК-полимераза (RNA pol II). Выражено ацетилирование гистонов, метилирование гистонов умеренное; *б* – в гетерохроматине ДНК высоко спирализована и упакована в нуклеосоме, транскрипция не происходит. Повышенное метилирование гистонов и ДНК [23]

Основная структурная единица хроматина – это нуклеосома, которая формируется из октамеров белков гистонов, содержащих H3-H4-тетрамеры, расположенные по бокам с обеих сторон от H2A-H2B-димеров, вокруг которых располагается ДНК длиной 146 пар оснований. Выступающие N-концы гистонов подвергаются пространственным изменениям, вызванным различными модификациями, такими как ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование [26]. Комбинация различных N-концевых модификаций и объединение различных мутаций гистонов приводит к формированию регуляторного гистонного кода, который определяет транскрипционные возможности определенного гена или области генома [32]. Было обнаружено, что эти разные молекулярные механизмы тесно переплетены и стабилизируют друг друга, обеспечивая стойкое воспроизведение эпигенетической структуры в течение длительного времени и, в частности, во время деления клетки. Однако эпигенетическая структура не является строго определенной, а изменения в ней могут носить случайный характер, так же как и развиваться в ответ на изменения – факторы окружающей среды.

Механизмы эпигенетики. Метилирование ДНК – единственная модификация собственно ДНК, известная у млекопитающих на данное время. Все остальные эпигенетические эффекты оказывают влияние на уровне белков, взаимодействующих с ДНК, или на уровне РНК. Эта пострепликативная модификация затрагивает преимущественно углерод в 5 позиции пиримидинового кольца цитозина в составе динуклеотидной последовательности CpG (C–phosphate–G) (рис. 2) [9]. Метилирование и деметилирование динуклеотидов CpG может играть ключевую роль в регуляции генов, специфичных для тканей и разных стадий развития клеток [10]. Тканеспецифичные гены большей частью деметилированы в тканях, где они экспрессируются, в то время как в тканях, где они не активны, эти гены метилированы.

Число динуклеотидов CpG в геноме невелико, однако в области промотора и первых экзонов многих генов находятся кластеры, относительно насыщенные CpG, так называемые «CpG-островки». По сравнению с единичными CpG, они в основном не метилированы и соответствуют открытым хроматиновым структурам и потенциально активным участкам транскрипции [7]. Около трех четвертей транскрипционных стартовых сайтов и 88% активных промоторов связаны с нуклеотидными последовательностями, насыщенными CpG, и могут регулироваться с помощью метилирования ДНК.

Возможные механизмы репрессии гена его метилированием заключаются в нарушении связывания транскрипци-

онных факторов с модифицированными CpG-динуклеотидами и в связывании с метилированными участками факторов MeCP1 и MeCP2 (метил-цитозинсвязывающие белки) [35], которые привлекают деацетилазу гистонов (HDAC) и другие факторы ремоделирования хроматина.

Механизмы эпигенетической регуляции и степень эпигенетической модификации различаются у разных клеток и тканей. Уровень метилирования ДНК связан с активностью ферментов, вовлеченных в процесс метилирования, таких как 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза [16]. В настоящее время идентифицированы четыре ДНК-метилтрансферазы (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B и DNMT2) и DNMT-зависимый белок (DNMT3L) [12, 27].

Транскрипция происходит не в свободной ДНК, а в комплексе хроматина, который, будучи спирализован, в разной степени влияет на способность ДНК связываться с транскрипционными факторами и комплексами ДНК-полимераз. Метилирование ДНК, модификации гистонов и ремоделирование хроматина тесно переплетены и составляют многочисленные уровни эпигенетических модификаций, обеспечивающих контроль и модуляцию экспрессии генов [37]. Во многих случаях метилирование ДНК следует за изменениями в структуре хроматина и используется в качестве молекулярного механизма постоянного и, следовательно, наследуемого блокирования гена в его неактивном состоянии [9].

Метилирование цитозина необходимо на этапе эмбриогенеза млекопитающих, в течение которого уровни метилирования динамически изменяются [18, 34].

Эпигенетика, бронхиальная астма и аллергия. Изучение эпигенетических механизмов, лежащих в основе развития бронхиальной астмы (БА) и аллергии, до сих пор находится на ранней стадии. Эпигенетика может объяснить, каким образом генетическая предрасположенность и подверженность влиянию факторов окружающей среды взаимодействуют, определяя фенотипы атопических заболеваний. Наиболее изученным эпигенетическим механизмом у генов, связанных с бронхиальной астмой и аллергией, является метилирование ДНК. Также в развитии бронхиальной астмы могут участвовать модификации гистонов. У пациентов с БА доказаны повышенная активность гистонных ацетилтрансфераз (HATs) и одновременное снижение активности HDAC [13, 20]. Оба эти механизма могут привести к гиперацетилированию N-концевого фрагмента гистона, деспирализации хроматина и усилению транскрипции генов путем облегчения связывания транскрипционных факторов. Эти модификации могут потенциально способствовать повышенной экспрессии генов, вовлеченных в воспалительные реакции, характерные для БА. Следует отметить, что механизмы гиперацетилирования подавляются или даже становятся обратимыми, когда больные бронхиальной астмой регулярно применяют ингаляционные стероиды [13]. Данные эффекты наблюдаются не только при БА, но определяются также и при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Было обнаружено, что общая активность HDAC коррелирует с тяжестью ХОБЛ [21].

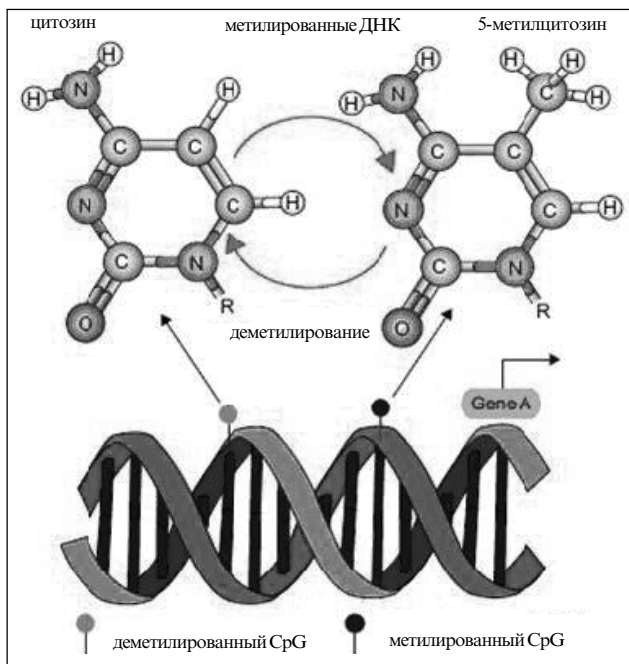


Рис. 2. Принцип метилирования и химическая структура цитозина и 5-метилцитозина [8]

Роль Т-лимфоцитов в патогенезе бронхиальной астмы. Одним из важнейших аспектов в развитии БА и аллергии является дифференцировка Т-лимфоцитов и регуляция их активности. В этих процессах играют важную роль эпигенетические механизмы [29, 31].

По сложившимся к настоящему времени представлениям, лимфоциты Т-хелперы (Th, или CD4+-лимфоциты) разделяются на три класса – Th0, Th1 и Т-хелперы – до включения в специфическую иммунную реакцию (непримированные клетки) определяются как Th0. В результате распознавания антигена они дифференцируются в одном из двух направлений.

CD4+-Т-клетки 1 типа (Th1) продуцируют интерферон гамма (IFNG) и интерлейкин IL-2 и занимают центральное место в клеточном иммунном ответе, так как IFNG является мощным активатором фагоцитоза. Другим вариантом дифференцировки Th0 CD4+-лимфоцитов является развитие в сторону Т-хелперов второго типа – Th2, формирующих гуморальный вариант иммунного ответа. В отличие от Th1-клеток, Th2-лимфоциты продуцируют IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 и участвуют в формировании гуморального иммунного ответа. Цитокины Th1-клеток, в частности IFNG, индуцируют дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибируют формирование Th2-клеток. Обратный эффект вызывают цитокины Th2-клеток: IL-4 направляет дифференцировку Th0 в сторону Th2, а IL-10 и IL-13 вместе с IL-4 ингибируют образование Th1-лимфоцитов и некоторые функции макрофагов. Цитокины, продуцируемые Th2-клетками, имеют прямое отношение к феноменам, наблюдаемым при аллергии и бронхиальной астме. Так, IL-4 и IL-13 в контексте специфического гуморального иммунного ответа переключают

ют В-лимфоцит на синтез антител класса IgE через транскрипционный фактор STAT6 (signal transduction and activator of transcription 6 – сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 6) [1, 2], а IL-5 является основным фактором, активирующим эозинофилы [3]. IL-4 вызывает дифференцировку пролиферирующих CD4+ Т-лимфоцитов в направлении Th2-клеток, подавляет их дифференцировку в Th1-клетки и, по-видимому, является ключевым цитокином в организации синтеза IgE.

Стимуляция наивных Т-лимфоцитов через Т-клеточный рецептор и цитокиновые рецепторы активирует транскрипционные факторы, которые связываются с регуляторными участками генов цитокинов. Эти белки привлекают хроматинремоделирующие факторы, которые активируют или угнетают экспрессию генов путем повышения или уменьшения доступности их регуляторных участков для последующего связывания факторов транскрипции [6] (рис. 3).

Дифференцировка наивных Т-клеток в Т-хелперы типа 1 (Th1) или 2 (Th2) связана со специфическими измене-

ниями в эпигенетических механизмах. В течение дифференцировки в Т-хелперы типа 1 наблюдается метилирование *de novo* межгенной области между генами цитокинов IL-4 и IL-13 в участке q21 хромосомы 5 [30], в то время как ацетилирование гистонов сохраняется на низком уровне, соизмеримом с таковым в наивных Т-клетках [8]. Оба этих механизма приводят к снижению активности Th2-специфических генов в Th1-клетках.

Кроме того, связывание транскрипционного фактора T-bet с промотером IFNG индуцирует активность промотера и устраняет HDAC-содержащие комплексы, что позволяет связаться гистоновым ацетилазам (НАТ) [11]. Подобным образом активность Th1-специфического цитокина (IFNG) подавляется в Th2-клетках путем повышенного метилирования локуса гена IFNG, что препятствует связыванию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) с промотером гена IFNG [22]. Напротив, участки генов IL-13/IL-4 подвергаются обширному деметилированию во время Th2-дифференцировки, что усиливает связыванию Th2-ассоциированных транскрипционных факторов STAT6 и GATA3 со своими сай-

тами, увеличивая уровни экспрессии соответствующих генов [30]. Одновременно с деметилированием ДНК гистоны в области локализации генов IL-13/IL-4 ацетируются [8], а высокоупорядоченная структура хроматина в данном локуса изменяется (рис. 4) [5].

Развитие и функционирование регуляторных Т-клеток (Treg) в основном обеспечивается FOXP3 (forkhead box P3) – представителем класса транскрипционных факторов «спираль – поворот – спираль». В ряде исследований на мышах показано, что FOXP3 находится под влиянием различных эпигенетических механизмов. Эnhансерный участок, находящийся перед геном FOXP3, метилирован в наивных CD4+ CD25-Т-клетках, активированных CD4+ Т-клетках и в регуляторных Т-клетках, активированных трансформирующим фактором роста β, в то время как этот энхансер полностью деметилирован в покоящихся Treg-лимфоцитах [28]. Кроме того, для стабильной экспрессии FOXP3 необходимо деметилирование консервативного некодирующего региона перед экзоном 1 [15]. Так как ингибиторы HDAC усиливают экспрессию FOXP3, было предположено, что в развитии Treg играет роль уровень гистонного ацетилирования локуса FOXP3 [36]. Ацетилирование гистонов может быть также одним из факторов дифференцировки Т-клеток в Th17-клетки. В Th1- и Th2-клетках про-

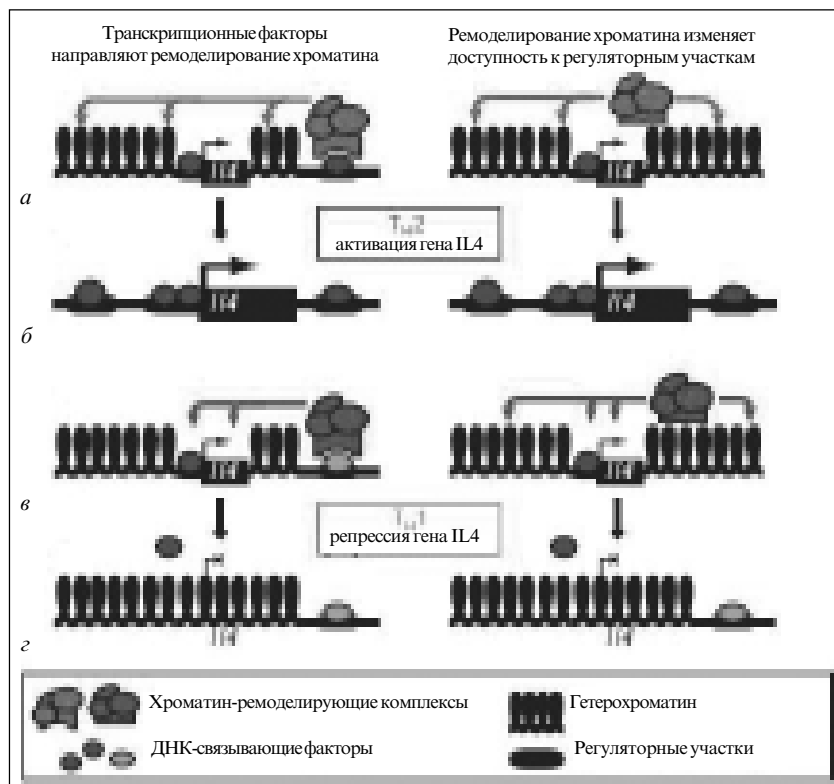


Рис. 3. Реципрокная регуляция связывания транскрипционных факторов и ремоделирования хроматина в регуляторных участках: а – транскрипционные факторы связываются с регуляторными участками, направляя ремоделирование хроматина на инициацию транскрипции; б – ремоделирование хроматина во время дифференцировки Th2 отражается на доступности регуляторных участков, что ведет к усилению экспрессии гена IL-4; в – в условиях репрессивное влияние хроматин-ремоделирующих комплексов может быть обращено на локус гена IL-4 через активность ингибирующих факторов, связывающихся с регуляторными участками; г – ремоделирование хроматина, происходящее во время дифференцировки Th1, уменьшает доступность гена IL-4 для факторов транскрипции, что ведет к угнетению транскрипции [6]

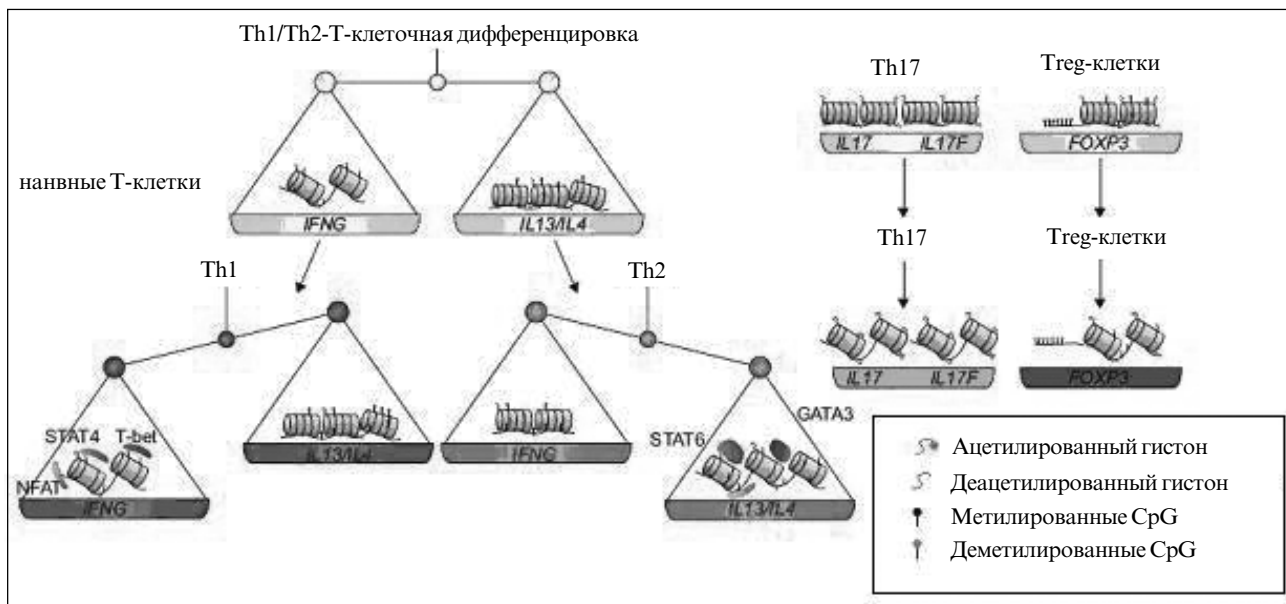


Рис. 4. Разные механизмы эпигенетики влияют на дифференцировку и поддержание линий Т-клеток из Th0-лимфоцитов в Th1-клетки, Th2-клетки, Th17-клетки и Treg-клетки [23]

мотерные участки IL-17 и IL-17F гипоацетилированы, что ведет к отсутствию экспрессии этих генов. В то же время в Th17-клетках, продуцирующих относительно большое количество IL-17 и IL-17F, отмечается усиленное ацетилирование гистонов [4].

Эпигенетические механизмы также могут участвовать в регуляции экспрессии клеточно-специфичных генов цитокинов, связанных с аллергией не только в Т-клетках. В тучных клетках активация генов IL-4/IL-13 также регулируется посредством эпигенетической модуляции [6]. Тем не менее в данной области эпигенетические механизмы у тучных клеток и Т-клеток различны (в тучных клетках не экспрессированы транскрипционные факторы STAT6 и GATA3).

Транскрипционные факторы и эпигенетические модификации в развитии лимфоцитов. Развитие лимфоцитов на разных стадиях регулируется целыми каскадами транскрипционных факторов. Например, дифференцировка В-лимфоцитов находится под контролем PU.1, Ikaros, E2A, EBF, PAX5, Aiolos, Spi-B, Oct2, OBF1, NF-κB. Факторы, участвующие в развитии Т-лимфоцитов, включают GATA3, Notch, TCF-1/LEF1, Ikaros, RUNX [14] (рис. 5).

Во многих случаях эти факторы действуют путем вовлечения в процесс ферментов, модифицирующих гистоны. В частности, белки семейства Ikaros (Ikaros и Aiolos) в Т-лимфоцитах могут связываться с репрессорными комплексами, содержащими гисто-

новые деацетилазы (HDAC) и корепрессор SIN3 или АТФазу Ми-2 [24, 25].

Также факторы Ikaros взаимодействуют с хроматин-ремоделлирующим комплексом SWI/SNF, воздействуя на транскрипционно неактивные области генома [17, 24].

Сложность взаимодействий между транскрипционными факторами и гистонмодифицирующими ферментами можно проследить также и на примере фактора RUNX1, участвующего в развитии и дифференцировке Т-лимфоцитов. Этот фактор – мишень многих хромосомных транслокаций, вызывающих остановку дифференцировки при лейкозах [19]. Отдельные последовательности аминокислот, ответственные за репрессорную

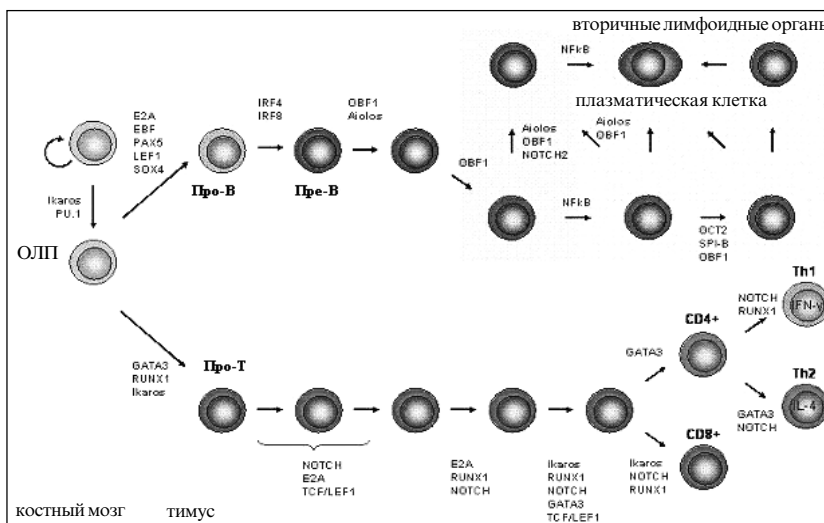


Рис. 5. Транскрипционные факторы в регуляции лимфопоэза: ОЛП – общий лимфоцитарный предшественник; Про-В – про-В-лимфоцит; Пре-В – пре-В-лимфоцит; Про-Т – про-Т-лимфоцит [14]

активность этого фактора, способны связываться с гистоновой метилтрансферазой SUV39H1 и HDAC 1 и 3 [33]. Центральный домен RUNX1, называемый «репрессивный домен 2» (RD2), участвует в репрессии транскрипции и «молчании» гена CD4 в течение созревания Т-клеток в тимусе.

Таким образом, эпигенетические механизмы задействованы в течение всей жизни лимфоцитов: начиная от созревания в костном мозге, вплоть до последних этапов дифференцировки.

Роль эпигенетики в развитии БА, как и многих других мультифакториальных заболеваний, только начинает изучаться. БА – это неоднородное заболевание, включающее в себя многочисленные механизмы, действующие совместно, или параллельно друг другу, или друг против друга. Различные клинические фенотипы объединяются под общим диагнозом «БА». Во время как фенотипы бронхиальной астмы обладают общими клиническими чертами, их патогенез на молекулярном уровне может существенно различаться.

Метилирование является не единственным механизмом, вовлеченным в эпигенетическую регуляцию. Однако оно наиболее понятно и доступно для высокоточного анализа. Последующие исследования этого явления, вероятно, позволят не только получить новые сведения о его роли при БА, но и будут способствовать новому пониманию механизмов действия транскрипционных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеев, В. Н. Влияние IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой / В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина, М. А. Нема // Мед. иммунол. – 2009. – Т. 11. – № 2–3. – С. 177–184.
2. Минеев, В. Н. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации / В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина, В. И. Трофимов. – СПб.: ВВМ, 2010. – 120 с.
3. Фрейдлин, И. С. Клетки иммунной системы / И. С. Фрейдлин, А. Тоголян Арег. – СПб.: Наука, 2001. – С. 13.
4. Akimzhanov, A. M. Chromatin remodeling of interleukin-17 (IL-17)-IL-17F cytokine gene locus during inflammatory helper T cell differentiation / A. M. Akimzhanov, X. O. Yang, C. Dong // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 5969–5972.
5. Ansel, K. M. Regulation of Th2 differentiation and I4 locus accessibility / R. M. Ansel // Annu. Rev. Immunol. – 2006. – Vol. 24. – P. 607–656.
6. Ansel, K. M. An epigenetic view of helper T cell differentiation / K. M. Ansel, D. U. Lee, A. Rao // Nature Immunology. – 2003. – Vol. 4. – № 7. – P. 616–623.
7. Antequera, F. Structure, function and evolution of CpG island promoters / F. Antequera // Cell. Mol. Life Sci. – 2003. – Vol. 60. – P. 1647–1658.
8. Avni, O. TH cell differentiation is accompanied by dynamic changes in histone acetylation of cytokine genes / O. Avni [et al] // Nat. Immunol. – 2002. – № 3. – P. 643–651.
9. Bird, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory / A. Bird // Genes. Dev. – 2002. – Vol. 16. – P. 6–21.
10. Bird, A. Methylation-induced repression-belts, braces, and chromatin / A. Bird, A. Wolffe // Cell. – 1999. – Vol. 99. – P. 451–454.
11. Chen, G. Y. Interaction of GATA-3/T-bet transcription factors regulates expression of sialyl Lewis X homing receptors on Th1/Th2 lymphocytes / G. Y. Chen [et al] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 103. – P. 16894–16899.
12. Cheng, A. S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Cheng%20AS%22%5BAuthor%5D> / A. S. Cheng [et al] // Epithelial progeny of estrogen-exposed breast progenitor cells display a cancer-like Methylome // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68. – P. 1786–1796.
13. Cosio, B. G. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma / B. G. Cosio [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 141–147.
14. Epigenetics in biology and medicine. – Boca Raton: CRC Press, 2009. – 284 p.
15. Floess, S. Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells / S. Floess [et al] // PLoS biology. – 2007. – № 5. – P. e38.
16. Friso, S. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status / S. Friso [et al] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 99. – P. 5606–5611.
17. Georgopoulos, K. Haematopoietic cell-fate decisions, chromatin regulation and ikaros / K. Georgopoulos // Nat. Rev. Immunol. – 2002. – № 2. – P. 162–174.
18. Guibert, S. Dynamic regulation of DNA methylation during mammalian development / S. Guibert, T. Forné, M. Weber // Epigenomics. – 2009. – № 1. – P. 81–98.
19. Ichikawa, M. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Ichikawa%20M%22%5BAuthor%5D> / M. Ichikawa [et al] Runx1/AML-1 ranks as a master regulator of adult hematopoiesis // Cell. Cycle. – 2004. – № 3. – P. 722–724.
20. Ito, K. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways / K. Ito [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 392–396.
21. Ito, K. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease / K. Ito [et al] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1967–1976.
22. Jones, B. Inhibition of IFN-gamma transcription by sitespecific methylation during T helper cell development / B. Jones, J. Chen // EMBO J. – 2006. – Vol. 25. – P. 2443–2452.
23. Kabesch, M. Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma / M. Kabesch, S. Michel, J. Tost // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 36. – P. 950–961.
24. Kim, J. DNA-binding proteins direct formation of chromatin remodeling complexes in lymphocytes / J. Kim [et al] // Immunity. – 1999. – № 10. – P. 345–355.
25. Koipally, J. Repression by Ikaros and Aiolos is mediated through histone deacetylase complexes / J. Koipally [et al] // Embo J. – 1999. – Vol. 18. – P. 3090–3100.
26. Kouzarides, T. Chromatin modifications and their function / T. Kouzarides // Cell. – 2007. – Vol. 128. – P. 693–705.
27. Klose, R. J. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators / R. J. Klose, A. P. Bird // Trends Biochem. Sci. – 2006. – Vol. 31. – P. 89–97.
28. Lal, G. Epigenetic regulation of Foxp3 expression in regulatory T cells by DNA methylation / G. Lal [et al] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 182. – P. 259–273.
29. Larche, M. Regulatory T cells in allergy and asthma / M. Larche // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 1007–1014.
30. Lee, D. U. Th2 lineage commitment and efficient IL-4 production involves extended demethylation of the IL-4 gene / D. U. Lee, S. Agarwal, A. Rao // Immunity. – 2002. – Vol. 16. – P. 649–660.
31. Maggi, E. The TH1/TH2 paradigm in allergy / E. Maggi // Immunotechnology. – 1998. – № 3. – P. 233–244.
32. Nightingale, K. P. Histone modifications: signalling receptors and potential elements of a heritable epigenetic code / K. P. Nightingale [et al] // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2006. – № 16. – P. 125–136.

33. *Reed-Inderbitzin, E.* RUNX1 associates with histone deacetylases and SUV39H1 to repress transcription / *E. Reed-Inderbitzin [et al]* // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25. – P. 5777–5786.

34. *Reik, W.* Epigenetic reprogramming in mammalian development / *W. Reik, W. Dean, J. Walter* // *Science*. – 2001. – Vol. 293. – P. 1089–1093.

35. *Siegfried, Z.* DNA methylation: A molecular lock / *Z. Siegfried, H. Cedar* // *Curr. Biol.* – 1997. – № 7. – P. R305–R307.

36. *Tao, R.* Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells / *R. Tao [et al]* // *Nat Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1299–1307.

37. *Tost, J.* *Epigenetics* / *J. Tost*. – Norwich: Horizon Scientific Press, 2008. – 404 p.

РЕЗЮМЕ

В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина, М. А. Нема, Ю. К. Успенская

Эпигенетические механизмы действия транскрипционных факторов в патогенезе бронхиальной астмы

Под эпигенетикой принято понимать раздел молекулярной биологии, изучающий наследование изменений фенотипа, не связанных с изменением первичной структурой ДНК. Эпигенетические механизмы являются дополнительным, вышестоящим уровнем информации по сравнению с генетической информацией ДНК. В более узком смысле, термин «эпигенетика» означает модификацию экспрессии генов, обусловленную наследственными, но потенциально обратимыми изменениями в структуре хроматина и/или в результате метилирования ДНК. Эти изменения отражаются на способности транскрипционных факторов выполнять свои функции и, следовательно, на экспрессии генов. Сведения о роли эпигенетических механизмов в разви-

тии мультифакториальных заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА) только начинают появляться. Эти механизмы, в частности, играют важную роль в процессе развития лимфоцитов, участвующих в патогенезе БА. Дифференцировка лимфоцитов находится под контролем транскрипционных факторов, и в настоящее время все больше представляет интерес их связь с механизмами эпигенетики.

Ключевые слова: эпигенетика, бронхиальная астма, транскрипционные факторы, метилирование.

SUMMARY

V. N. Mineev, L. N. Sorokina, M. A. Nyoma, J. C. Uspenskaya

Epigenetic mechanisms of transcription factors action in asthma pathogenesis

Epigenetics may be defined as a part of molecular biology, concerning heritable changes of a phenotype that are not caused by changes in the DNA nucleotide sequence. Epigenetic mechanisms are additional higher level of information in comparison with DNA genetic information. In the narrow sense the term «epigenetics» means modification of gene expression patterns caused by heritable but potentially reversible changes in the chromatin structure or/and due to DNA methylation. These changes influence the ability of transcription factors to realize their functions and, therefore, gene expression as well. The data concerning epigenetic mechanisms in multifactorial diseases (such as asthma) pathogenesis are just beginning to appear. These mechanisms in particular play an important role in lymphocyte development. Lymphocyte differentiation is under control of transcription factors, and now their association with epigenetic mechanisms is of great interest.

Key words: epigenesis, bronchial asthma, transcription factors, methylation.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616.441+616.832-004

**И. А. Шмони́на, А. А. Шмони́н,
Е. И. Краси́льникова, Н. А. Тото́лян**

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ: ВОЗМОЖНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии и клиникой имени Г. Ф. Ланга, кафедра неврологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – широко распространенное хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся поражением преимущественно белого вещества головного и спинного мозга и прояв-

ляющееся хроническим прогрессирующим течением с обострениями и ремиссиями [10]. В подавляющем большинстве случаев РС развивается у лиц молодого возраста и на определенной стадии своего развития приводит к необратимой инвалидизации. По распространенности среди неврологических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) РС занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а в молодом возрасте является второй по частоте причиной инвалидизации после эпилепсии [45]. В настоящее время в мире насчитывается более 3 млн больных РС, в том числе в России около 200 тысяч. Считается, что заболевание чаще развивается в странах с холодным климатом. В северо-западных странах Европы распространенность рассеянного склероза составляет от 40 до 70 человек на 100 тысяч населения (в то же время в Африке этот показатель не превышает 5–6 случаев на 100 тысяч населения) [35]. Чаще болеют женщины: соотношение заболевших женщин и мужчин составляет 2,5:1. Северо-Западный регион России считается зоной повышенного риска развития РС, при этом Санкт-Петербург занимает одно из первых мест по заболеваемости РС в России (по разным данным, от 20 до 35 тысяч больных) [8].

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости РС (это может быть связано, в том числе, с усовершенствованием диагностики). Расширились возрастные рамки дебюта заболевания – в 95% случаев это возраст от 10 до 59 лет. Проблема РС является социально и экономически значимой в связи с инвалидизацией людей трудоспособного возраста, большими расходами на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную помощь.

В последние годы появились публикации о том, что у пациентов с РС наблюдается значимое увеличение встречаемости аутоиммунных заболеваний щитовидной железы по сравнению с основной популяцией. Однако анализ данных литературы не позволяет сделать однозначных выводов. Так, в ряде исследований [1, 32, 39, 42] показано, что у пациентов с РС с большей частотой, чем в общей популяции, выявляется аутоиммунный тиреоидит Хашимото, гипотиреоз, а болезнь Грэйвса – напротив, встречается редко. В то же время, по данным других исследований [31, 33, 44,] получены противоположные результаты, свидетельствующие о том, что у больных с РС с большей частотой, чем в общей популяции, развивался гипертиреоз. Согласно данным проведенных исследований, не было получено достоверных различий возраста возникновения заболеваний щитовидной железы у пациентов с РС по сравнению с общей популяцией, а также не выявлено статистически значимой зависимости частоты встречаемости заболеваний щитовидной железы у пациентов с РС от пола, тяжести и типа течения РС (табл. 1). В одном из исследований было показано, что у близких родственников пациентов с РС (первой линии родства) болезнь Грейвса встречается чаще, чем в общей популяции [14], хотя, по данным этого исследования, ее распространенность не была увеличена у самих пациентов с РС.

В проведенном нами исследовании при тщательном обследовании, включающем ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение уровней в крови тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т₄св.) и трийодтиронина (Т₃св.), антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину и рецептору ТТГ, 30 пациентов с рассеянным склерозом, постоянно проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, установлено, что у 30% больных (9 человек) имеет место аутоиммунный тиреоидит, причем в 13% случаев был выявлен субклинический гипотиреоз. Полученные данные подтверждают имеющиеся представления

о частом сочетании аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и РС.

В литературе имеются данные, позволяющие провести определенные параллели между патогенезом рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. На сегодняшний день общепринятой концепцией развития аутоиммунных заболеваний является запуск и прогрессирование специфического аутоиммунного ответа у генетически детерминированных лиц под влиянием триггерных факторов риска (инфекционных, экологических, токсических, фармакологических, диетических и др.) [2, 4, 10].

Среди известных к настоящему моменту факторов генетической предрасположенности можно выделить общие для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и рассеянного склероза. Известна ассоциация аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с генами HLA-DR2, DR15, DR4 на хромосоме 6p21.3 [11, 28], в то же время риск развития РС ассоциирован, в том числе, с гаплотипом HLA-DR-2 (Dw2) на 6p21.3 [22, 46, 47]. Таким образом, можно заключить, что между этими заболеваниями в определенной степени имеется общность генетической детерминированности.

Предполагается, что иммунопатологические механизмы, лежащие в основе развития РС, могут принимать участие и в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (болезни Грэйвса, аутоиммунного тиреоидита Хашимото), возникновение которых, в свою очередь, может оказывать определенное влияние на характер течения РС.

Известно, что ключевым звеном иммунопатогенеза РС является теория об активном проникновении через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга аутореактивных Т-лимфоцитов, потенциально агрессивных к антигенам миелина, и повышенная продукция этими лимфоцитами провоспалительных цитокинов (гамма-интерферон, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-1 и интерлейкин -2). В результате этого активируются антигенпрезентирующие клетки (в данном случае презентруются аутоантигены миелина), запускается дифференцировка и пролиферация В-лимфоцитов с последующей продукцией аутоантител [10].

Механизм иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы осуществляется сходным образом – появляются аутоагрессивные Т-лимфоциты, повышается уровень провоспалительных цитокинов, вырабатываются аутоантитела к тиреоидным антигенам –

Таблица 1

Исследования, посвященные заболеваниям щитовидной железы у пациентов с рассеянным склерозом

Авторы	Год	Группы исследования (количество пациентов)		Встречаемость гипотиреоза	Встречаемость гипертиреоза	Дополнительные данные
		РС	контроль			
W. R. Kiessling et al.	1980	112	175	Редко при РС	Чаще при РС	Не выявлено связи со степенью инвалидизации, типом течения РС
G. Niederwiesser et. al.	2003	353	308	Чаще при РС (АИТ)	Редко при РС	Не выявлено связи со степенью инвалидизации, типом течения РС
J. S. Sloka et al.	2005	493	512	Достоверной разницы нет	Чаще при РС	Не выявлено связи с возрастом и полом

тиреопероксидазе, тиреоглобулину, рецептору тиреотропного гормона [2, 4, 7].

В исследовании S. Blanshin et al., посвященном изучению возможных механизмов развития «энцефалопатии Хашимото», отмечается, что антитела к тиреопероксидазе из цереброспинальной жидкости пациентов связываются с астроцитами *in vitro* [13]. Таким образом, показано, что данные антитела «тропны» к астроцитам и могут влиять на их функциональное состояние, что требует дальнейшего изучения.

В последние годы появилось большое количество данных, свидетельствующих о существенном влиянии гормонов щитовидной железы на регуляцию иммунного ответа. Установлено, что трийодтиронин (T_3) влияет на продукцию иммуноглобулинов – IgA и IgM [9, 3]. Тироксин (T_4) подавляет синтез иммуноглобулинов IgG, поддерживает оптимальный уровень в крови Т-активных и CD4+ лимфоцитов. Гормоны щитовидной железы (T_3 , T_4), наряду с воздействием на клеточный и гуморальный иммунитет, оказывают существенное влияние на эритро- и лейкоцитоз [3, 9, 33]. Снижение уровней T_4 и T_3 может приводить к нарушениям фагоцитарной активности нейтрофилов [9]. В то же время установлено, что гормоны щитовидной железы принимают непосредственное участие в регуляции состояния миелина [15, 16, 29, 41]. Показано, что T_3 и T_4 регулируют метилирование основного белка миелина [12]. Имеются данные о том, что при гипотиреозе замедляется синтез фосфолипидов, являющихся структурными компонентами миелина. В исследовании D. A. Dument et al. показано, что при введении T_4 в острой фазе экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ – экспериментальная модель рассеянного склероза) повышалась экспрессия альфа-рецепторов тромбоцитарных факторов роста, нормализовывались уровни основного белка миелина, миелин-олигодендроцитарного гликопротеина и протеолипидного белка, наблюдалась морфологически полноценная сборка миелина [27].

Установлено, что при РС в очагах демиелинизации присутствует значительное количество клеток – предшественников олигодендроглиоцитов, однако они находятся в относительно неактивном состоянии, т. е. при РС имеет место нарушение процесса ремиелинизации [16]. Известно, что тироксин является одним из ключевых сигналов для развития зрелых миелинизирующих олигодендроцитов из клеток-предшественников [29]. Тиреоидные гормоны играют важную роль в дифференцировке олигодендроцитов, понижая жидкостность их плазматических мембран путем изменения содержания фосфолипидов, холестерина и белков. Проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют, что при введении T_4 в острой фазе ЭАЭ наблюдалось повышение количества и экспрессии маркеров – предшественников олигодендроглиоцитов, увеличивались их пролиферация и ремиелинизация [16, 29]. С учетом вышеперечисленных данных можно выдвинуть гипотезу о том, что у пациентов с РС на фоне гипофункции щитовидной железы, вероятнее всего, процесс ремиелинизации осуществляется более

длительно и менее эффективно, чем у эутиреоидных пациентов с РС.

Помимо определенной общности иммунопатогенеза РС и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, судя по литературным данным, существует и общность их клинических проявлений. Известно, что аутоиммунные заболевания щитовидной железы относят к «органоспецифичным» процессам, т. е. основной мишенью патологического процесса является щитовидная железа. Тем не менее спектр клинических проявлений аутоиммунных заболеваний щитовидной железы часто включает в себя симптомы поражения центральной и периферической нервной системы. В литературе эти проявления расцениваются как транзиторные нарушения, связанные с дефицитом или же избытком тиреоидных гормонов [5]. Вместе с тем описаны такие поражения центральной нервной системы, как энцефалопатия Хашимото и дегенерация мозжечка, сопровождающиеся повышением белка в ликворе, что не укладывается в общепринятые представления и требует дальнейшего изучения [19, 20, 30].

Кроме того, необходимо учитывать, что у больных с РС клинические проявления недиагностированного сопутствующего заболевания щитовидной железы в ряде случаев могут быть расценены как симптомы основного заболевания (например, мышечная слабость, утомляемость), что может привести к несвоевременной диагностике и неправильной тактике лечения.

В последние 10–15 лет в арсенале врачей появились методы патогенетического лечения РС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). В настоящее время на основании доказанной в контролируемых клинических исследованиях эффективности для лечения РС зарегистрирован ряд препаратов с иммуномодулирующим и/или иммуносупрессивным действием: интерфероны-бета – интерферон-бета 1b (ИФН β 1b), интерферон-бета 1a (ИФН β 1a); глатирамера ацетат; митоксантрон; препарат моноклональных антител – натализумаб; новые пероральные препараты – финголимонд и кладрибин. Препаратами первой линии терапии являются ИФН β 1b и ИФН β 1a, а также глатирамера ацетат.

Хотя вышеперечисленные препараты во многих случаях не способны полностью излечить больного РС, они позволяют предупреждать обострения, делать их менее выраженными, улучшить качество жизни пациента и замедлить его инвалидизацию, продлевая активную, полноценную жизнь [10].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о способности некоторых ПИТРС оказывать существенное влияние на функциональное состояние щитовидной железы [18, 23–26, 34, 36–38, 40, 43].

Изучение влияния терапии препаратами бета-интерферона на тиреоидный статус осуществлялось в целом ряде исследований (табл. 2). Установлено, что на фоне терапии ИФН β 1b отмечалось увеличение титра антител к тиреопероксидазе у пациентов с исходно нормальными показателями [18, 36, 43], а также развитие различной патологии щитовидной железы, преимущественно гипо-

тиреоза [18, 36, 43], а в одном исследовании – и гипертиреоза [36].

В крупном исследовании, включавшем 700 пациентов с РС, получавших терапию ИФН β 1b, в 0,3 % случаев имел место гипотиреоз, в 0,7 % – тиреотоксикоз. Кроме того, было отмечено увеличение размеров щитовидной железы на фоне эутиреоза у пациентов, получавших лечение β ИФН 1a. Недостатком данного исследования является то, что оценка тиреоидного статуса и уровня антитиреоидных антител не была проведена до лечения с использованием иммуномодулирующей терапии, а анализировалось состояние функциональной активности щитовидной железы уже на фоне проводимой терапии [34].

В то же время имеются исследования, в которых не было выявлено значимого увеличения частоты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и повышения титра антитиреоидных антител у пациентов с РС, получающих длительную терапию ИФН β 1b [23–26]. Авторами выдвинуто предположение, что аутоиммунные заболевания, выявляющиеся на фоне терапии ИФН β, скорее всего, обусловлены исходной предрасположенностью к их развитию. В крупном плацебоконтролируемом исследовании, включавшем пациентов со вторично прогрессирующим течением рассеянного склероза, 355 больных получали ИФН β 1b, 353 – плацебо. Исходно и на протяжении терапии в обеих группах у женщин выявлялись высокие титры антинуклеарных, антимитохондриальных антител, антител к тиреопероксидазе, антител к тиреоглобулину, антител к микросомам селезенки и почек, антител к гладкой мускулатуре, в то же время у мужчин имелись более низкие уровни вышеперечисленных антител. При этом значимых различий между изученными показателями у больных РС, получавших ИФН β 1b и плацебо, выявлено не было [40].

Проведенные сравнительные исследования свидетельствуют, что терапия ИФН β 1a в меньшем процен-

те случаев, чем лечение ИФН β 1b, приводит к развитию патологии ЩЖ [36–38]. Это, вероятнее всего, связано с особенностями структуры ИФН β 1a, который больше схож с эндогенным ИФН β, чем ИФН β 1b, и обладает меньшей иммуногенностью [36].

Хотя, по данным литературы, возникновение дисфункции щитовидной железы на фоне лечения ИФН β чаще всего объясняется общими нарушениями в иммунорегуляции, показано и прямое супрессивное воздействие этих препаратов на тироциты у больных РС с предшествующим снижением функции щитовидной железы без аутоиммунного процесса. Показано, что в культуре клеток, взятых из здоровой ткани щитовидной железы человека, ИФН-1 транзиторно подавлял тиреотропин(ГТГ)-стимулированную экспрессию генов тиреоглобулина, тиреопероксидазы и Na-I-переносчика (NIS), причем через 72 часа экспозиции подавление достигало статистически значимого уровня. В результате этого выработка T₄ снижалась в среднем на 50 % [17]. Таким образом, анализ проведенных исследований свидетельствует о наличии спорных моментов в обсуждении роли терапии ИФН β в развитии или прогрессировании патологии щитовидной железы у больных РС, что, безусловно, требует проведения дальнейших исследований.

Другим препаратом первой линии, широко используемым в лечении больных с РС, является глатирамера ацетат. Вопрос о его влиянии на развитие заболеваний ЩЖ в современной литературе также изучен недостаточно. В одном исследовании было показано увеличение частоты образования узлов щитовидной железы у получающих глатирамера ацетат пациентов с РС – у 8 (53,3 %) из 15 человек, получавших глатирамера ацетат [1]. Однако позднее теми же авторами были опубликованы результаты исследования, в котором в основной группе (57 пациентов с РС, получавших терапию глатирамера ацетатом) по сравнению с группами контроля (группа

Таблица 2

Исследования, посвященные функциональному состоянию щитовидной железы у пациентов с рассеянным склерозом на фоне терапии ИФН β 1b

Авторы	Год	Длительность наблюдения (мес.)	Группы исследования (количество пациентов)		Исходные данные о патологии ЩЖ, аутоиммунные маркеры	На фоне терапии ИФН β 1b			
			РС	контроль		аутоиммунные маркеры	встречаемость гипотиреоза	встречаемость гипертиреоза	дополнительные данные
M. Rotondi et al.	2000	9	8	Нет	25 % АТ к ТПО; 12,5 % узловой зоб, гипотиреоз	43 % АТ к ТПО	12,5 %	Нет	Нет
F. Monzani et al.	1999	12	31	Нет	25 % АТ к ТПО	19 %	23 %	10 %	Нет
A. Kreisler et al.	2003	12	700 с РРС* и ВПРС**	Нет	Не изучалось	Не изучалось	0,3 %	0,7 %	Нет
C. H. Polman et al.	2005	12	355 с ВПРС**	353 плацебо	Высокие титры АТ к ТПО и т. д. в обеих группах	Достоверных различий не выявлено	Достоверных различий не выявлено	Достоверных различий не выявлено	Нет
L. Durelli et al.	1999	12	156	Нет	У 5,3 % дисфункция ЩЖ; АТ не повышены	Транзиторное повышение титров АТ	8,3 % транзиторная дисфункция ЩЖ		***
N. Caraccio et al.	2005	84	106	Нет	8,5 % АИТ; 2,8 % гипотиреоз	22,7 %	26,4 %	Нет	****

* - РРС – ремиттирующий РС; ** – ВПРС – вторично прогрессирующий РС; *** – транзиторные изменения расценены как возможно не связанные с ИФН; **** – аутоиммунные маркеры обозначены как единственный предрасполагающий фактор к развитию заболеваний ЩЖ на фоне терапии ИФН.

сравнения – пациенты с РС, не получавшие ПИТРС, и группа контроля – 49 пациентов с различными неврологическими заболеваниями без РС), не наблюдалось достоверных различий ультразвуковых характеристик щитовидной железы и гормонального статуса. Патология щитовидной железы была выявлена у 37,6 % больных РС в виде субклинического гипотиреоза и образования узлов, однако статистически значимой разницы в группе пациентов, получавших глатирамера ацетат, по сравнению с группой пациентов, не получавших ПИТРС, не отмечено [6].

В единичных исследованиях проводилась оценка влияния терапии моноклональными антителами на состояние щитовидной железы. Отмечено, что у трети пациентов с рассеянным склерозом, получавших лечение моноклональными антителами (алемтузумаб – анти-CD52), развивалась болезнь Грейвса, подтвержденная высокими титрами антител к рецептору ТТГ [21]. В настоящее время продолжают контролироваться клинические исследования лечения РС алемтузумабом, и информация будет дополняться.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с РС чаще, чем в общей популяции, развиваются заболевания щитовидной железы. Этот факт может объясняться общими звеньями иммунопатогенеза данных заболеваний, а также возможным влиянием ПИТРС на тиреоидный статус. При этом не выявлено четкой связи между заболеваниями ЩЖ и полом, возрастом, типом течения РС, степенью инвалидизации по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS). Роль ПИТРС в индуцировании или прогрессировании заболеваний щитовидной железы на данный момент изучена недостаточно. Согласно имеющимся данным, факторами риска развития дисфункции щитовидной железы под влиянием ПИТРС можно считать женский пол, наследственную предрасположенность к заболеваниям щитовидной железы, а также наличие аутоиммунной тиреоидной патологии в анамнезе.

Учитывая имеющиеся в настоящее время представления об общности иммунопатогенеза РС и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, продолжение исследований, посвященных оценке влияния различных препаратов, используемых в лечении больных РС, на тиреоидный статус представляется весьма актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багирь, Л. В. Патология щитовидной железы и рассеянный склероз: возможное влияние на эффективность и переносимость лечения / Л. В. Багирь [и др.] // Журнал неврол. и психиатрии. – 2009. – № 1. – С. 10–15.
2. Белоусова, С. В. Особенности иммунного статуса у больных аутоиммунным тиреоидитом / С. В. Белоусова [и др.] // Мед. иммунол. – 2003. – Т. 5. – № 34. – С. 246.
3. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы / Е. А. Валдина. – СПб., 2001. – 397 с.
4. Исаева, М. А. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / М. А. Исаева

[и др.] // Клини. и эксперимент. тиреоидол. – 2007. – Т. 3. – С. 27–34.

5. Калинин, А. П., Котов, С. В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А. П. Калинин, С. В. Котов. – М.: Медицина, 2001. – 272 с.

6. Петрова, Л. В. Влияние терапии ацетатом глатирамера (копаксоном) на структуру и функцию щитовидной железы у больных с рассеянным склерозом / Л. В. Петрова [и др.] // Журн. неврол. и психиатрии. – 2010. – № 12. – С. 41–45.

7. Попова, Е. В. Взаимосвязи параметров эндокринной и иммунной систем у больных аутоиммунным тиреоидитом / Е. В. Попова [и др.] // Мед. иммунол. – 2003. – Т. 5. – № 3–4. – С. 267–268.

8. Рассеянный склероз: справочник / под ред. Е. И. Гусева [и др.]. – СПб.: ЭЛБИ-М, 2009. – С. 29–33.

9. Шамова, Т. М. Гормональная регуляция иммунитета при рассеянном склерозе / Материалы съезда неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь. – Минск, 2002. – С. 117–119.

10. Шмидт, Т. Е., Яхно, Н. Н. Рассеянный склероз: рук-во для врачей / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.

11. Anaya, J. M. Is there a common genetic basis for autoimmune diseases? / J. M. Anaya [et al] // Clin. Dev. Immunol. – 2006. – № 13. – P. 185–195.

12. Amur, S. G. Regulation of myelin basic protein (arginine) methyl-transferase by thyroid hormone in myelinogenic cultures cell a dissociated from embryonic mouse brain. / S. G. Amur [et al] // J. Neurochemistry. – Vol. 43. – P. 494–498.

13. Blanchin, S. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes / S. Blanchin [et al] // J. Neuroimmunol. – 2007. – № 192 (1–2). – P. 13–20.

14. Broadley, S. A. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. / S. A. Broadley [et al] // Brain. – 2000. – № 123. – P. 1102–1111.

15. Bruck, W. New insights into the pathology of multiple sclerosis: towards a unified concept? / W. Bruck // J. Neurol. – 2007. – № 254 (suppl. 1). – P. 13–19.

16. Calza, L. Thyroid hormone and remyelination in adult central nervous system: a lesson from inflammatory-demyelinating disease / L. Calza [et al] // Brain. Res. Rev. – 2005. – № 48. – P. 339–346.

17. Caraccio, N. Type I interferons modulate the expression of thyroid peroxidase, sodium/iodide symporter and thyroglobulin genes in primary human thyrocyte cultures. / N. Caraccio [et al] // J. Clin. Endocrin. Metabolism. – 2004. – № 10. – P. 1173–1176.

18. Caraccio, N. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-B la or lb therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration / N. Caraccio [et al] // J. Clin. Endocrin. Metabolism. – 2005. – № 90. – P. 4133–4137.

19. Castillo, P. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. / P. Castillo [et al] // Arch. Neurol. – 2006. – № 63 (2). – P. 197–202.

20. Chong, J. Y. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? / J. Y. Chong [et al] // Arch. Neurol. – 2003. – № 60 (2). – P. 164–171.

21. Coles, A. J. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis / A. J. Coles [et al] // Lancet. – 1999. – № 354. – P. 1691–1695.

22. Dhib-Jalbut, S. Immunology of multiple sclerosis / S. Dhib-Jalbut, D. E. McFarlin // Ann. Allergy. – 1990. – № 64. – P. 433–444.

23. Durelli, L. Autoimmune events during interferon-B lb treatment for multiple sclerosis / L. Durelli [et al] // J. Neurol. Sci. – 1999. – № 162. – P. 74–83.

24. Durelli, L. Thyroid Function and Autoimmunity during Interferon beta-1b Treatment: A Multicenter Prospective Study / L. Durelli [et al] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – № 86. – P. 3525–3532.

25. *Durelli, L.* Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon-beta-1b treatment for MS / L. Durelli [et al] // *Neurology*. – 2001. – № 57. – P. 1363–1370.
26. *Durelli, L.* Thyroid function and anti-thyroid antibodies in MS patients screened for interferon treatment. A multicenter study / L. Durelli [et al] // *J. Neurol. Sci.* – 2001. – № 193. – P. 17–22.
27. *Dyment, D. A.* Genetics of multiple sclerosis / D. A. Dyment [et al] // *Lancet Neurol.* – 2004. – № 3. – P. 104–110.
28. *Dyment, D. A.* Multiple sclerosis and autoimmune diseases: epidemiology and HLA-DR association in North-east Italy / D. A. Dyment [et al] // *J. Neurol.* – 2006. – № 253. – P. 636–639.
29. *Fernandez, M.* Thyroid hormone administration enhances remyelination in chronic demyelinating inflammatory disease / M. Fernandez [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – № 101. – P. 16363–16368.
30. *Ferracci, F.* Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations / F. Ferracci [et al] // *J. Neurol. Sci.* – 2004. – № 217 (2). – P. 165–168.
31. *Heinzle, O.* Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis / O. Heinzle [et al] // *Acta Neurol. Scand.* – 2000. – № 101. – P. 36–40.
32. *Karni, A.* Association of MS with thyroid disorders / A. Karni, O. Abramsky // *Neurology*. – 1999. – № 53. – P. 883–885.
33. *Kiessling, W. R.* Thyroid function in multiple sclerosis / W. R. Kiessling [et al] // *Acta Neurol. Scand.* – 1980. – № 62. – P. 255–258.
34. *Kreisler, A.* Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction / A. Kreisler [et al] // *Acta Neurol. Scand.* – 2003. – № 107. – P. 154–157.
35. *Kurtzke, J. F.* Ms epidemiology worldwide. One view of current status / J. F. Kurtzke // *Acta Neurol. Scand.* – 1995. – № 91 (Suppl.). – P. 23–33.
36. *Monzani, F.* Effect of 1-year treatment with interferon-B 1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis / F. Monzani [et al] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1999. – № 41. – P. 325–331.
37. *Monzani, F.* Long-term interferon beta-1b therapy for MS: is routine thyroid assessment always useful? / F. Monzani [et al] // *Neurology*. – 2000. – № 55. – P. 549–552.
38. *Monzani, F.* Discordant effect of IFN-beta 1a therapy on anti-IFN antibodies and thyroid disease development in patients with multiple sclerosis / F. Monzani [et al] // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2002. – № 22. – P. 773–781.
39. *Niederwieser, G.* Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis / G. Niederwieser [et al] // *J. Neurol.* – 2003. – № 250. – P. 672–675.
40. *Polman, C. H.* European Study Group on Interferon Beta-1b in SPMS. Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies / C. H. Polman [et al] // *Neurology*. – 2005. – № 64 (6). – P. 996–1000.
41. *Rice, C.* Strategies for achieving and monitoring myelin repair / C. Rice, N. Scolding // *J. Neurol.* – 2007. – № 254. – P. 275–283.
42. *Roquer, J.* Multiple sclerosis and Hashimoto's thyroiditis / J. Roquer [et al] // *J. Neurol.* – 1987. – № 234. – P. 23–24.
43. *Rotondi, M.* Long-term treatment with interferon-beta therapy for multiple sclerosis and occurrence of Grave's disease / M. Rotondi [et al] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2000. – № 23. – P. 321–324.
44. *Sloka, J. S.* Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort JS. / J. S. Sloka [et al] // *J. Autoimm. Dis.* – 2005. – № 2. – P. 2–9.
45. *Warlow, C.* Stroke epidemiology studies have underestimated the frequency of intracerebral haemorrhage. A systematic review of imaging in epidemiological studies / C. Warlow [et al] // *Journal of Neurology*. – 2002. – № 249. – P. 1226–1231.
46. *Wucherpfennig, K. W.* Tcell recognition of myelin basic protein / K. W. Wucherpfennig [et al] // *Immunol. Today*. – 1991. – № 12. – P. 277–282.
47. *Zweiman, B.* B cell activation in multiple sclerosis / B. Zweiman [et al] // *Acta Neurol. Scand.* – 1986. – № 74 (6). – P. 417–424.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Роспечати». Подписной индекс для организаций и частных лиц – **29579**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Телефон: (812) 234-27-78, 953-73-17

Факс: (812) 234-01-25

© А. О. Гусев, 2012 г.
УДК 616.831-005.1+616.1-005.8]:614.211/215

А. О. Гусев

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СТАЦИОНАРНЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ ИЛИ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Болезни системы кровообращения (БСК) продолжают оставаться важнейшей проблемой здравоохранения. Большое место в повышении эффективности медицинской помощи больным с такими заболеваниями занимает организация их этапного лечения, в том числе восстановительного лечения в стационарных условиях. Одним из актуальных вопросов организации восстановительного лечения (ВЛ) является повышение качества медицинской помощи в отделениях ВЛ и ее эффективности. Среди различных путей контроля качества медицинской помощи определенную роль играют социологические опросы пациентов, проводимые в стационарных отделениях перед их выпиской из больницы [3–5].

Целью данного исследования является разработка предложений по повышению качества медицинской помощи в отделениях ВЛ и ее эффективности у больных, перенесших инсульт или острый инфаркт миокарда (ОИМ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделениях восстановительного лечения (ВЛ) неврологического и кардиологического профилей крупного многопрофильного стационара Санкт-Петербурга по специально разработанной анкете был проведен опрос 470 больных. Один из блоков вопросов анкеты направлен на оценку качества медицинской помощи в этих отделениях по мнению пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке качества медицинской помощи пациентами стационарных отделений большое значение имеет восприятие ими деонтологических аспектов поведения медицинского персонала.

Абсолютное большинство респондентов (87,3%) считают отношение врачей к пациентам внимательным и заботливым, правда, почти каждый 10-й (9,8%) оценил отношение врачей к пациентам как формально вежливое,

а еще 2,9% не смогли ответить на этот вопрос. В отделениях ВЛ разного профиля распределение респондентов по их мнению об отношении врачей к пациентам отличается крайне незначительно.

Немаловажную роль в оценке качества стационарной помощи и удовлетворенности пациентов организацией медицинской помощи играет их мнение об отношении медсестер к пациентам. В отделениях ВЛ роль медсестры в оказании стационарной помощи достаточно велика как в организации ухода за такими больными, нередко требующими посторонней помощи даже при выполнении личной гигиены, так и в проведении лечебных мероприятий. Так же, как и при оценке деонтологических аспектов поведения врачей, при оценке деонтологических аспектов поведения медсестер большинство больных (83,3%) считают отношение медсестер в отделении внимательным и заботливым, а 11,8% – формально вежливым. С учетом того, что на сестринском посту работают разные сестры, 2,0% оценивают их отношение к больным по-разному, и еще 2,9% не имеют ответа на этот вопрос.

Из общего числа респондентов 78,4% назвали внимательным и заботливым отношением к пациентам как врачей, так и медсестер. Еще 4,9% считают, что и у врачей, и у медсестер отношение к пациентам лишь формально вежливое, и 2,9% не смогли оценить ни отношение врачей, ни отношение медсестер. Остальные 13,8% дали различную оценку деонтологических аспектов поведения врачей и медсестер. Таким образом, несмотря на сравнительно высокую оценку отношения медицинского персонала к пациентам в отделениях ВЛ, практически каждый 5-й больной либо к врачам, либо к медсестрам, а некоторые и к врачам, и к медсестрам имеют определенные претензии.

Одной из сложных и до конца не решенных проблем в организации бытовых условий пребывания больных в стационаре является организация высококачественного питания больных. Из общего числа респондентов чуть более половины (51,2%) оценили качество больничного питания по 5-балльной оценке на «4» и «5». В то же время другая половина (48,8%) оценили питание только на «3» или даже на «2» (5,5%).

Определенное значение для восприятия уровня бытовых условий имеет качество больничного белья. В среднем пациенты достаточно высоко оценили качество белья: средний балл составил $4,72 \pm 0,04$. Таким образом, очевидно, что обеспечение пациентов отделений ВЛ бельем решена в стационаре вполне удовлетворительно.

Наконец, при оценке качества стационарной помощи, прежде всего, при оценке уровня бытовых условий определенную роль играет санитарно-гигиеническое состояние палат и мест общего пользования. Изученные респонденты сравнительно высоко оценили санитарно-гигиеническое состояние палат: средний балл составляет $4,63 \pm 0,08$, а 72,2% оценили санитарно-гигиеническое состояние на «отлично» и 23,7% – на «хорошо».

Более интегрированным выражением степени удовлетворенности пациентов полученной в отделениях ВЛ

медицинской помощью являются их ответы на прямой вопрос об удовлетворенности качеством медицинской помощи. В среднем качеством медицинской помощи в отделениях ВЛ полностью удовлетворенными оказались 83,3% респондентов, еще 8,8% были удовлетворены «не совсем» и 1,0% – остались неудовлетворенными. Кроме того, 6,9% не смогли ответить на этот вопрос. В отделениях разного профиля распределение респондентов по степени удовлетворенности качеством медицинской помощи несколько отличается, однако это отличие формируется, главным образом, за счет того, что в отделении ВЛ доля кардиологических больных оказалась заметно больше (17,1%) по сравнению с отделением для неврологических больных (1,5%), которые не смогли ответить на этот вопрос.

Конечно, не самую главную, но какую-то роль в степени удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи играет уровень оценок бытовых условий пребывания в отделениях ВЛ. Так, в группе респондентов, полностью удовлетворенных качеством медицинской помощи, средний балл оценки больничного питания составил $3,62 \pm 0,05$, а среди неудовлетворенных качеством медицинской помощи $3,0 \pm 0,18$.

Если различия в оценке бытовых условий пребывания в отделении сказываются на мнении респондентов о качестве медицинской помощи не очень выражено, то влияние деонтологических аспектов поведения медицинского персонала на мнение больных о качестве помощи выражено более заметно. Если в группе респондентов, оценивших отношение врачей к пациентам как внимательное и заботливое, абсолютно большинство (88,8%) остались полностью удовлетворенными качеством медицинской помощи в отделениях ВЛ, то в группе респондентов, оценивших отношение врачей к пациентам как формально вежливое, только 40,0% остались полностью удовлетворенными качеством помощи, а 30,0% были удовлетворены «не совсем» и 10,0% не удовлетворены. Кроме того, 20,0% не смогли ответить на этот вопрос. Аналогичные закономерности проявляются и среди респондентов с разной оценкой деонтологических аспектов поведения медсестер.

Почти каждый 4-й респондент (24,9%) в анкету вписал свои пожелания и предложения по улучшению качества организации работы отделений ВЛ. При этом 5,0% респондентов в анкетах выразили благодарность и признательность медицинскому персоналу отделений ВЛ за их работу, 19,9% оставили свои пожелания и предложения по улучшению этой работы. Из общего числа предложений чуть меньше половины (44,1%) касаются медицинской части организации работы отделения: расширения ассортимента бесплатных лекарств (16,9%), увеличения штата различных специалистов по физическим методам лечения (10,2%), организации работы аптечного киоска (8,5%), сокращения очереди на госпитализацию (8,5%). Соответственно, чуть более половины (55,9%) всех пожелание и предложений касаются бытовых условий пациентов в отделениях ВЛ. Прежде всего, наиболее настой-

чиво (23,7%) звучит пожелание по улучшению питания больных. Это, очевидно, наиболее общая проблема повышения качества организации работы стационарных учреждений и повышения уровня удовлетворенности пациентов организацией медицинской помощи в стационарах. Другие предложения направлены на оптимизацию досуга пациентов (ТВ, радио в палатах) и чисто бытовых условий пребывания в стационаре.

Одним из наиболее важных вопросов организации восстановительного лечения является его эффективность. Косвенным свидетельством эффективности ВЛ является анализ результатов социально-бытовой реабилитации пациентов отделения ВЛ кардиологического и неврологического профиля.

При проведении анкетирования пациентов отделений ВЛ была также изучена степень восстановления следующих функций: общение с другими лицами, личная гигиена, пользование телевизором и телефоном, приготовление пищи, передвижение и подъем по лестнице, пользование общественным транспортом, посещение магазина, а также был поставлен вопрос о возможности возвращения к труду, профессиональной деятельности.

Наиболее восстанавливаемой оказалась функция общения с другими лицами: в среднем 88,9% отметили возможность свободного общения с другими лицами. В отделениях ВЛ разного профиля степень восстановления даже этой функции оказалась разной. Так, в кардиологическом отделении ВЛ абсолютное большинство респондентов (97,0%) отметили свободное общение с другими лицами, и только 3,0% при этом требовалась помощь других лиц. В отделении неврологического профиля только 84,9% указали на свободное общение с другими лицами, а для 13,6% оказалась необходимой помощь других лиц, и еще у 1,5% данная функция вообще не восстановлена.

Достаточно большая доля пациентов отделений ВЛ восстановили такие необходимые в быту функции, как личная гигиена и пользование наиболее элементарными информационными приборами: телефоном и телевизором. Свободное выполнение личной гигиены в среднем отметили 84,0% респондентов. В неврологическом отделении, как и по всем другим характеристикам, доля респондентов, которые свободно выполняют все правила личной гигиены, заметно меньше (77,6%) по сравнению с кардиологическим отделением (97,0%). Такая же закономерность отмечается и в отношении пользования телефоном и ТВ. В среднем доля респондентов, которые свободно справляются с выполнением функций пользователя телефоном и ТВ, даже несколько больше (87,9%) по сравнению с выполнением правил личной гигиены. При этом различия обусловлены исключительно за счет пациентов неврологического отделения ВЛ, так как в кардиологическом отделении 97,0% респондентов свободно выполняют правила личной гигиены и свободно пользуются телефоном и ТВ.

Весьма важными характеристиками социально-бытовой независимости после восстановительного лечения больных, перенесших болезни системы кровообращения

(БСК) (прежде всего, инсульт и ОИМ), является восстановление таких функций, как передвижение и подъем по лестнице, пользование общественным транспортом, посещение магазина. В среднем функция свободного передвижения и подъема по лестнице оказалась полностью восстановленной у 71,0% респондентов. Среди больных, перенесших инсульт, доля респондентов, которые отметили восстановление функции передвижения, заметно меньше (66,2%), чем среди больных, которые перенесли ОИМ (78,8%). Соответственно, доля лиц, нуждавшихся в помощи других при передвижении, у пациентов неврологического отделения заметно больше (32,3%), чем у пациентов кардиологического отделения (18,2%). Доля респондентов, у которых восстановлена функция свободного пользования общественным транспортом, примерно такая же, как и функция передвижения и подъема по лестнице, правда, из общего числа респондентов 6,0% не ответили на этот вопрос. Весьма заметные отличия удельного веса респондентов, которые могут пользоваться общественным транспортом с помощью других лиц в неврологическом отделении (20,6%) и в кардиологическом отделении (6,5%). В то же время доля пациентов, которые не восстановили функцию пользования общественным транспортом, примерно одинаковая и в неврологическом отделении (14,3%) и в кардиологическом отделении (12,9%).

Важнейшей функцией социально-бытовой реабилитации и самообслуживания больных является функция приготовления пищи. В среднем свободное выполнение этой функции наблюдается у 63,9%. Естественно, в отделениях разного профиля распределение респондентов по степени восстановления функции приготовления пищи заметно отличается. Если среди больных кардиологического отделения данную функцию свободно выполняют 71,0% респондентов и еще 19,3% с помощью других лиц, то у пациентов неврологического профиля только 60,6% свободно выполняют функцию приготовления пищи, а 30,3% могут эту функцию выполнять только с помощью других лиц. Каждый 10-й больной и в кардиологическом отделении (9,7%), и в неврологическом отделении (9,1%) данную функцию совершенно не восстановил, что требует внимания органов социальной защиты, учитывая заметную долю одиноких среди таких больных.

С учетом преклонного возраста основной части больных БСК естественно ожидать, что наиболее сложной проблемой при восстановлении различных функций яв-

ляется восстановление профессиональной деятельности, однако более половины таких больных, были уже инвалидами к моменту госпитализации в отделения ВЛ. Поэтому из общего числа респондентов отделений ВЛ только чуть более 22,0% заявили, что они готовы к возвращению к труду и восстановили функцию по выполнению профессиональной деятельности.

ВЫВОДЫ

Очевидно, что стационарный этап восстановительного лечения больных с БСК должен, в первую очередь, способствовать социально-бытовой реабилитации больных, перенесших инсульт и ОИМ.

Результаты анкетирования пациентов отделений восстановительного лечения многопрофильного стационара свидетельствуют о достаточно высокой эффективности восстановительного лечения и необходимости расширения сети таких отделений.

Повышение качества организации медицинской помощи в отделениях ВЛ и уровня удовлетворенности пациентов такой помощью тесно связано не только с расширением медицинских возможностей в организации ВЛ, но и с улучшением бытовых условий пребывания больных в таких отделениях. Это особенно актуально в связи с достаточно длительными сроками пребывания больных в отделениях ВЛ стационара – от 3 до 5 недель и более.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюхов, А. С. Пути реструктуризации стационарной помощи в период реформирования здравоохранения / А. С. Артюхов // Рос. мед. журн. – 1999. – С. 7–10.
2. Васин, В. А. Восстановительное лечение и реабилитация в условиях лечебно-профилактических учреждений (организационные вопросы) / В. А. Васин // Здравоохранение. – 2004. – № 9. – С. 41–47.
3. Волкова, О. В. Результаты использования социологического опроса для оценки качества деятельности специализированного стационара / О. В. Волкова [и др.] // Актуальные проблемы здравоохранения: сб. науч. ст., посвящ. 100-летию со дня рождения засл. деятеля науки РСФСР, д-ра мед. наук, проф. С. Я. Фрейдлина / под ред. проф. Н. И. Фишнякова. – СПб.: Мед. пресса, 2003. – С. 103–106.
4. Вялков, А. И. Управление качеством медицинской помощи / А. И. Вялков [и др.] // Главврач. – 2007. – № 10. – С. 23–39.
5. Минаев, А. В. Оценка удовлетворенности качеством медицинской помощи пациентов муниципального многопрофильного стационара / А. В. Минаев, И. Б. Шикина // Проблемы город. здравоохр. Вып. 13: сб. науч. тр. / под ред. проф. Н. И. Фишнякова, ст. науч. сотр. С. Д. Бурлакова. – СПб., 2008. – С. 178–180.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.24-006.6-06:616.25-002.157]-07

**А. Л. Акопов, В. И. Егоров,
В. В. Варламов, И. В. Чистяков,
И. В. Дейнега, Махмуд Райд,
Арулдас Карлсон, И. Н. Логинов**

ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

НИИ пульмонологии, кафедра госпитальной хирургии №1 Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Покровская больница, Санкт-Петербург

Рак легкого – одна из самых частых причин плеврального выпота. Первичный рак легкого сопровождается опухолевым плевральным выпотом примерно в 10–15% наблюдений [2, 8]. В последние годы произошло существенное изменение в понимании прогностической роли метастатического поражения плевры при раке легкого. Если раньше наличие ипсилатерального по отношению к первичной опухоли карциноматоза плевры классифицировалось символом «Т4», то с 2009 г., согласно новой классификации рака легкого, принятой Международным обществом по изучению рака легкого, – символом «M1a», т. е. рак легкого с карциноматозным плевральным выпотом следует расценивать не как местнораспространенный, а как диссеминированный опухолевый процесс [13]. Радикальное оперативное вмешательство при этом невозможно, а эффективность консервативного лечения крайне низка.

Если же выпот носит характер параканкрозного, т. е. не связан с вовлечением плевры в опухолевый процесс или является проявлением сопутствующей патологии, то наличие такого выпота само по себе не может являться противопоказанием к выполнению радикальной операции. Так, однако, считают не все хирурги и онкологи, нередко не уделяя должного внимания определению причины накопления жидкости в плевральной полости у больных раком легкого [3, 6, 9].

Клинических признаков, позволяющих с той или иной степенью определенности предполагать опухолевый или параканкрозный характер плеврального выпота у больных раком легкого, не существует. Так, одышка может быть связана как с вовлечением в опухолевый процесс плевры и накоплением большого количества жидкости в плевральной полости, так и с интоксикацией вследствие воспалительных изменений в легочной ткани и плевре. Поэтому на первый план выходит инструментальная, лабораторная и хирургическая диагностика, оценка необходимости которой и явилась целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2002 по 2011 гг. авторами наблюдались 120 больных раком легкого и односторонним ипсилатеральным плевральным выпотом. Мужчин было 84, женщин – 36, соот-

ношение полов составило 2,3:1,0. Средний возраст больных – 64,4 года.

У 56 больных имела место аденокарцинома легкого, у 64 – плоскоклеточный рак. По степени распространения первичной опухоли больные распределялись следующим образом: T1 – 19 больных, T2 – 44, T3 – 31, T4 – 26 больных; по степени регионарного лимфогенного метастазирования: N0 – 39 больных, N1 – 56, N2 – 25 больных. Опухоли классифицировались на основании предоперационного обследования у 28 больных, с учетом результатов видеоторакоскопии – у 54 и после торакотомии – у 38 больных.

Всем больным, помимо общеклинических исследований, производилась рентгенография и компьютерная томография грудной клетки, ультразвуковое (УЗ) исследование плевральных полостей, фибробронхоскопия. Пункции плевральной полости осуществлялись под местной анестезией, при необходимости – под УЗ-контролем. Полученную при пункции жидкость направляли для клинического, цитологического и, по показаниям, бактериологического исследования. Дифференциальная диагностика экссудатов и трансудатов осуществлялась на основании концентрации белка в плевральной жидкости (менее 20 г/л – трансудат, более 30 г/л – экссудат, от 20 до 30 г/л – пограничные значения). Трансторакальная биопсия плевры «вслепую» не производилась. Отсутствие цитологических признаков карциноматоза плевры, при исключении других признаков абсолютной нерезектабельности и неоперабельности, являлось основанием для выполнения диагностической или лечебной операции. Видеоторакоскопические операции выполнялись под эндобронхиальным наркозом с отдельной вентиляцией легких или под местной анестезией, операции производились с использованием видеосистемы и набора эндхирургических инструментов производства компаний *Karl Storz* и *Eticon*.

Плевральный выпот оценивался как злокачественный при наличии в жидкости комплексов опухолевых клеток, выявляемых при цитологическом исследовании, а также при наличии карциноматоза плевры, установленном при компьютерной томографии или при макроскопической ревизии плевральной полости (интраоперационно). Выпот признавался параканкрозным только после интраоперационной (видеоторакоскопической или открытой) ревизии плевральной полости и при отсутствии признаков карциноматоза плевры.

Интраоперационно оценивалась также вовлеченность в опухолевый процесс висцеральной плевры в зоне первичной опухоли. У 12 больных с параканкрозным плевральным выпотом и прорастанием висцеральной плевры первичной опухолью выполнен лаваж плевральной полости. При этом сразу после торакотомии производилось осушение плевральной полости, через рану в полость вводилось 100 мл физиологического раствора хлорида натрия с экспозицией в плевральной полости в течение одной минуты, после чего лаважная жидкость аспирировалась и подвергалась цитологическому исследованию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 49 пациентов (0,41) при клинико-инструментальном исследовании или интраоперационно диагностирован карциноматоз плевры (группа I), а у 71 больного (0,59) выпот расценен как параканкрозный (группа II).

Правосторонний рак легкого имел место в 67 наблюдениях (0,56), левосторонний – в 53 (0,44). Центральный рак диагностирован у 70 больных (0,58), периферический – у 50 (0,42). Выпот был массивным (более 1/3 гемиторакса) у 31 пациента (0,26), у 26 из них (0,84) имел место карциноматоз плевры, у оставшихся 5 – эмпиема плевры параканкрозного характера.

Практически у всех пациентов с карциноматозным выпотом (группа I) диагностирована аденокарцинома легкого (у 47 из 49 больных, 0,96). При аденокарциноме выпот был опухолевым в 47 наблюдениях из 56 (0,84), а при плоскоклеточном раке – только у 2 из 64 больных (0,03).

У 103 пациентов наличие плеврального выпота было установлено при рентгенологическом исследовании, а в 17 наблюдениях (0,14) выпот оказался рентгенонегативным. У 6 больных этой группы наличие жидкости установлено при компьютерной томографии, у 5 – при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости как случайная находка, у 6 пациентов – только интраоперационно. У всех последних 6 больных выпот не был связан с карциноматозом плевры.

Из 114 больных, у которых выпот выявлен при клинико-инструментальном обследовании, пункции плевральной полости произведены 95 больным. У 19 пациентов пункции не выполнялись в связи с малым количеством жидкости в плевральной полости. При пункции выпот получен в 88 наблюдениях (0,92), а у 7 больных (0,08) получить содержимое плевральной полости не удалось.

Из 88 больных, плевральная жидкость которых подвергнута клиническому исследованию после плевральной пункции, экссудат имел место у 85 пациентов, трансудат – у 3 (0,03). Все больные с трансудативным выпотом, т. е. с концентрацией белка в жидкости менее 20 г/л, были из группы II. В плевральной жидкости 14 больных концентрация белка была в пределах 20–30 г/л. Условно они отнесены к экссудатам, у 4 из них при цитологическом исследовании выявлены опухолевые клетки, еще у 2 диагностирован карциноматоз плевры интраоперационно, а у 8 имели место очевидные клинические признаки параканкрозного воспалительного процесса.

В общей сложности у 29 больных из 120 выпот был геморрагическим (0,24), у 68 (0,57) – серозным, а у 23 (0,19) – гнойным. Интересно, что из 29 больных с геморрагическим выпотом жидкость была красного цвета у 26, а у 3 пациентов геморрагический характер выпота установлен только по результатам цитологического исследования (количество эритроцитов больше $5,0 \times 10^9/\text{л}$). У 28 из 29 больных с геморрагическим выпотом имел место карциноматоз плевры, у 1 причиной накопления жидкости явилась, вероятнее всего, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

Таблица 1

Характер плевральной жидкости у пациентов с опухолевым и параканкрозным плевральным выпотом

Показатель	Группа I (n=49)	Группа II (n=71)
Геморрагический выпот	28 (0,57 %)	1 (0,01 %)
Серозный выпот	21 (0,43 %)	47 (0,66 %)
Гнойный выпот	0	23 (0,23 %)
Комплексы опухолевых клеток	28 из 48 (0,58 %)	0
pH<7,3	21 из 48 (0,44 %)	8 из 40 (0,20 %)

В общей сложности комплексы опухолевых клеток выявлены при цитологическом исследовании у 28 больных, у 21 пациента группы I опухолевый характер выпота установлен только интраоперационно. Цитологическое исследование на предоперационном этапе оказалось чувствительным у 58 % больных (28 из 48 больных, которым выполнялись плевральные пункции). При этом среди больных группы I чувствительность цитологического исследования геморрагического плеврального выпота оказалась существенно выше (у 20 из 28 больных, 0,71), чем серозного (8 из 21 больных, 0,38). Гнойный выпот во всех наблюдениях был параканкрозным.

Результаты исследования плеврального выпота приведены в табл. 1.

Уровень pH плевральной жидкости менее 7,3 был отмечен почти у половины пациентов группы I и только у 8 из 40 (0,20) пациентов группы II.

Уровень кислотности плевральной жидкости оказался важным показателем цитологической диагностики опухолевого выпота. Об этом свидетельствуют данные, представленные в табл. 2.

Из 21 пациента с карциноматозным выпотом и pH<7,3 у 19 (0,68) при цитологическом исследовании выявлены опухолевые клетки, в то время как при pH>7,3 цитологическая диагностика была информативной только у 9 из 27 больных (0,33) (p<0,05). Геморрагический выпот при карциноматозе плевры также достоверно чаще имел место при уровне pH<7,3.

Оперативные вмешательства в общей сложности произведены 92 больным, из них видеоторакоскопия – 54 больным, торакотомия – 38 больным. Видеоторакоскопия выполнена под общим интубационным наркозом с отдельной вентиляцией легких в 30 наблюдениях, под общим внутривенным наркозом – у 9 больных (у всех – амбулаторно), под местной анестезией – у 15 больных. Во всех наблюдениях диагноз был установлен или по результатам ревизии плевральной полости, или после патоморфологического исследования биоптатов плевры.

Таблица 2

Сопоставление уровня pH плевральной жидкости и информативности цитологической диагностики карциноматозного выпота

Показатель	pH<7,3 (n=21)	pH>7,3 (n=27)
Геморрагический характер выпота (n=28)	20 (0,71 %)	8 (0,29 %)
Наличие опухолевых клеток в выпоте (n=28)	19 (0,68 %)	9 (0,32 %)

Цитологическое исследование лаважной жидкости, проведенное во время открытого хирургического вмешательства 12 больными группы II, не выявило наличия опухолевых клеток ни в одном наблюдении, несмотря на то, что у всех больных имело место локальное вовлечение в первичную опухоль висцеральной плевры. При этом цитологом, выполняющим исследование, отмечался чрезвычайно скудный цитоз лаважной жидкости.

Представляется важным уточнение причины накопления плеврального выпота у больных группы II. Однозначно ответить на этот вопрос представляется возможным не у всех больных. Так, не вызвала сомнений воспалительная этиология выпота у 52 больных раком легкого, осложнившимся ателектазом или деструкцией легочной ткани, у части из них, как отмечено выше, жидкость носила гнойный характер. У одного больного имела место тромбоз легочной артерии, доказанная при ангиопульмонографии. Обширное метастатическое поражение лимфатических узлов средостения (N2) диагностировано у 15 больных, что вполне могло быть причиной накопления выпота в плевральной полости. У оставшихся 4 пациентов однозначно установить о причину плеврального выпота не представляется возможным, при том что у 3 из них диагностирован трансудат, а очевидной системной патологии в процессе клинико-инструментального исследования выявлено не было.

Актуальность проблемы установления причины плеврального выпота при раке легкого не вызывает сомнений [1, 11]. Несмотря на то, что многие авторы относят больных раком легкого, осложненным плевральным выпотом, к разряду неоперабельных, диссеминация опухоли по плевре обязательно должна быть доказана [13].

В представленном исследовании у 49 из 120 больных раком легкого (0,41) плевральный выпот был связан с карциноматозом плевры, а у 71 больного носил параканкрозный, не связанный с вовлечением плевры в опухолевый процесс, характер. При этом карциноматозный выпот практически всегда сопутствовал аденокарциноме легкого и встречался при плоскоклеточном раке только в двух наблюдениях из 49 (0,04). В то же время параканкрозный плевральный синдром более характерен для плоскоклеточного рака, при котором чаще имеет место центральный рост, ателектаз легочной ткани, развитие обтурационной пневмонии.

Рутинное рентгенологическое исследование позволяет в большинстве наблюдений установить наличие плеврального выпота. Однако разрешающая способность этого метода невысока, диагностика выпота возможна только при содержании в плевральной полости не менее 100–400 мл жидкости [2]. Большой информативностью в диагностике выпота обладает компьютерная томография, позволившая установить наличие рентгеногетивного выпота у 6 пациентов. Еще у 5 больных жидкость диагностирована случайно при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. Известно, что этот ме-

тод позволяет выявить в плевральной полости наличие даже небольшого количества выпота (до 10 мл) [2, 9]. Повидимому, ультразвуковое исследование грудной клетки с целью установления наличия плеврального выпота целесообразно включить в схему обследования больных раком легкого.

Основным методом определения характера выпота до настоящего времени остается цитологический. Чувствительность цитологического исследования в диагностике карциноматоза плевры составила 58% (28 из 48 больных). Информативность цитологической диагностики выше при геморрагическом характере выпота, а также зависит от уровня рН экссудата: чем ниже рН, тем выше информативность цитологического исследования, и наоборот. Кислая среда экссудата свидетельствует о длительном течении патологического процесса (так же как и геморрагический характер выпота), высокой скорости аккумуляции продуктов утилизации глюкозы, в первую очередь, лактата и карбоната, нарушении их элиминации из плевральной полости. Эти процессы коррелируют с агрессивностью злокачественной опухоли [4, 10, 12].

Принципиально важно дифференцировать экссудат от трансудата, когда речь идет об установлении причины накопления плевральной жидкости. В литературе указывается на тот факт, что от 3 до 10% злокачественных плевральных выпотов являются трансудатами [11]. Принято считать, что при экссудативном выпоте речь идет о патологии самой плевры, а при трансудативном – о системности патологического процесса. Однако такая логика дает ответы далеко не на все вопросы, в частности, почему при системном патологическом процессе жидкость накапливается только в одной плевральной полости. Возможно, критерии дифференциальной диагностики трансудатов и экссудатов нельзя считать вполне объективными. Принятые в мире критерии R. W. Light [9] достаточно сложны для выполнения, и зачастую результаты применения таких критериев неочевидны. Исходя из собственного опыта, а также из представленных в работе результатов, мы рекомендуем не проводить дифференциальную диагностику экссудатов и трансудатов только на основании биохимических тестов, а учитывать и клинические особенности того или иного пациента.

В исследовании не применялась оценка концентрации различных онкомаркеров в плевральной жидкости, таких как раковый эмбриональный антиген, карбогидратный антиген 15–3, фрагмент цитокератина 19, раковый антиген 125. К сожалению, как свидетельствуют литературные сведения, ни один из вышеперечисленных маркеров не обладает значимой диагностической ценностью, позволяющей рекомендовать его применение в клинической практике [6–8].

У 92 больных из 120 (0,77) характер выпота был установлен только с помощью операции. Наиболее информативным методом диагностики карциноматоза плевры при раке легкого оказались видеоторакоскопия и торакотомия. В настоящее время именно видеоторакоскопическая ревизия и биопсия плевры являются стандартом ди-

агностики плевральных выпотов [1, 5, 14]. При сомнительных результатах предоперационного исследования видеоторакоскопия, как и диагностическая торакотомия, должны являться последними и закономерными методами диагностики причин накопления плевральной жидкости у больных раком легкого. У ряда больных диагностическая видеоторакоскопия может выполняться под местной анестезией, что позволяет применять метод в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Порханов, В. А. Видеоторакоскопические операции в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания / В. А. Порханов // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 6. – С. 27–32.
2. Садовников, А. А. Методы диагностики плевритов / А. А. Садовников, К. И. Панченко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1996. – № 4. – С. 60–62.
3. Ханин, А. Л. Врачебные ошибки в ведении больных с заболеваниями плевры / А. Л. Ханин // Клин. мед. – 1999. – № 3. – С. 20–22.
4. Чучалин, А. Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 6–10.
5. Яблонский, П. К. Видеоторакоскопия в современной торакальной клинике / П. К. Яблонский, В. Г. Пищик // Вестник хирургии. – 2003. – № 1. – С. 110–114.
6. Heffner, J. E. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions / J. E. Heffner, J. S. Klein // Mayo Clin. Proc. – 2008. – Vol. 83. – P. 235–250.
7. Kotyza, J. Diagnostic and prognostic significance of inflammatory markers in lung cancer-associated pleural effusions / J. Kotyza [et al] // Int. J. Biol. Markers. – 2010. – Vol. 25. – P. 12–20.
8. Kremer, R. Pleural fluid analysis of lung cancer vs benign inflammatory disease patients / R. Kremer [et al] // Br. J. Cancer. – 2010. – Vol. 102. – P. 1180–1184.
9. Light, R. W. Diagnostic principles in pleural disease / R. W. Light // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 476–481.
10. Light, R. W. Tumor markers in undiagnosed pleural effusions / R. W. Light // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 1721–1724.
11. Neragi-Miandoab, S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management / S. Neragi-Miandoab // Lung Cancer. – 2006. – Vol. 54. – P. 1–9.
12. Ozyurtkan, M. O. Predictors of mortality within three months in the patients with malignant pleural effusion / M. O. Ozyurtkan, A. E. Balci, M. Cakmak // Eur. J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 21. – P. 30–34.
13. Rami-Porta, R. The revised TNM lung cancer staging system for lung cancer / R. Rami-Porta, J. Crowley, P. Goldstraw // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 15. – P. 4–9.
14. Sakr, L. Thoracoscopic assessment of pleural tumor burden in patients with malignant pleural effusion: prognostic and therapeutic implications / L. Sakr [et al] // J. Thorac. Oncol. – 2011. – Vol. 6. – P. 592–597.

РЕЗЮМЕ

А. Л. Акопов, В. И. Егоров, В. В. Варламов, И. В. Чистяков, И. В. Дейнега, Махмуд Райд, Арулдас Карлсон, И. Н. Логинов

Диагностика причин плевральных выпотов при раке легкого

Уточнение причины плеврального выпота у больных раком легкого чрезвычайно актуально для выбора метода лечения и определения прогноза. Проведен анализ результатов обследования больных раком легкого и односторонним ипсилатеральным плевральным выпотом. Практически у всех пациентов с карциноматозным выпотом была диагностирована аденокарцинома легкого. Чувствительность цитологического исследования карциноматозного геморрагического плеврального выпота была существенно выше, чем серозного. Из 21 пациента с карциноматозным выпотом и уровнем pH плевральной жидкости менее 7,3 у 19 (0,68) при цитологическом исследовании выявлены опухолевые клетки, в то время как при pH > 7,3 цитологическая диагностика была информативной только у 9 из 28 больных (0,32) (p < 0,05). Диагностическая видеоторакоскопия позволила установить точный диагноз во всех наблюдениях. При сомнительных результатах предоперационного исследования именно видеоторакоскопия, как и диагностическая торакотомия, должны являться последними и закономерными методами диагностики причин накопления плевральной жидкости у больных раком легкого.

Ключевые слова: рак легкого, плевральный выпот, видеоторакоскопия.

SUMMARY

A. L. Akopov, V. I. Egorov, V. V. Varlamov, I. V. Chistiakov, I. V. Deinega, M. Raid, A. Karlson, I. Loginov

Causes of pleural effusion in lung cancer

Specification of the causes of pleural effusion in the patients with lung cancer is extremely important for the choice of treatment and for prognosis. The patients with lung cancer and ipsilateral pleural effusion were included in the study. Pleural carcinomatosis was diagnosed in 49 patients (0.41) and in 71 patients (0.59) effusion was regarded as paramalignant. 96 % of the patients with carcinomatous effusion had adenocarcinoma. In 29 patients effusion was hemorrhagic (0.24), in 68 (0.57) – serous, 23 (0.19) – purulent. Cytological investigation was informative in 58 % of the patients. The sensitivity of cytological investigation of hemorrhagic pleural effusion and effusion with pH level < 7.3 was significantly higher than serous and pH level > 7.3. Diagnostic videothoracoscopy was done in 54 patients, thoracotomy – in 38 patients, which allowed a precise diagnosis in all cases. Videothoracoscopy and thoracotomy should be the last and logical methods of diagnosis of the causes of accumulation of the pleural fluid in patients with lung cancer.

Key words: lung cancer, pleural effusion, videothoracoscopy.

© Д. Е. Попов, А. В. Седнев, 2012 г.
УДК 616.351-089-06-084

Д. Е. Попов, А. В. Седнев

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Кафедра хирургических болезней с курсом колопроктологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Городская больница №9, Городской колопроктологический центр, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время число пациентов, страдающих раком прямой кишки, продолжает неуклонно расти как в мире в целом, так и в Российской Федерации и Санкт-Петербурге в частности [1–4]. В то же время, несмотря на современные достижения фармакологии и радиологии, основным, наиболее эффективным методом лечения колоректального рака остается хирургический. При этом риск развития осложнений в колоректальной хирургии есть всегда. Универсальных советов и путей, позволяющих их избежать, к сожалению, нет. Задача профилактики – максимально снизить этот риск.

Цель нашей работы – анализ архивного материала, накопленного за 20 лет в специализированном колопроктологическом центре, и определение положений, направленных на профилактику осложнений хирургического лечения больных раком прямой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы данные о 1740 больных раком прямой кишки, находившихся на лечении в городском Центре колопроктологии Санкт-Петербурга в период с 1989 по 2008 гг., которым были выполнены различные хирургические вмешательства, связанные

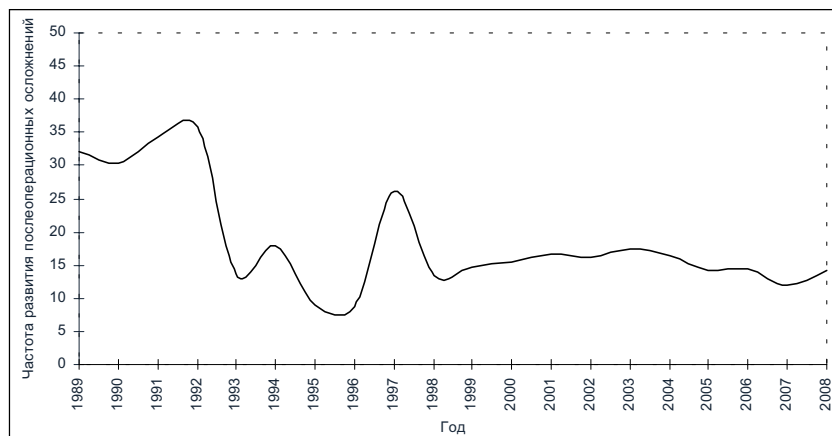
с первичным удалением опухоли. Возраст пациентов колебался от 26 до 90 лет и в среднем составил 63,6 года. Мужчин было 768 (44,1%), женщин – 972 (55,9%). Большая часть пациентов (95,8%) оперированы в плановом порядке. У всех больных верифицирована аденокарцинома, преимущественно (86%) высокой и умеренной степени дифференцировки. У 1477 (84,9%) больных выявлена сопутствующая патология, представленная чаще заболеваниями сердечно-сосудистой системы (76,6%). Почти у трети больных (32,8%) обнаружено два и более хронических сопутствующих заболевания. Осложненное течение опухолевого процесса было выявлено у 78 больных (4,5%) и представлено, как правило, нарушением кишечной проходимости или перифокальным абсцедированием.

Большинство больных, включенных в анализ, имели II и III стадию (Duke's B и C соответственно) онкопроцесса. Весь период исследования мы условно разделили на два десятилетия. Это сделано неслучайно. Именно в конце 90-х гг. в нашем учреждении происходили серьезные организационные изменения, которые в итоге привели к формированию специализированного колопроктологического центра. Со временем количество и характер оперативных вмешательств также менялся. Прежде всего, это касается первично-восстановительных сфинктерсохраняющих операций (увеличилось число передних резекций прямой кишки (ПРПК) и уменьшилось число брюшно-анальных резекций с низведением (БАРн)). Несколько сократился удельный вес выполняемых сфинктерсохраняющих операций, завершившихся формированием колостомы (брюшно-анальных резекций с колостомой (БАРк) и операций Гартмана (ОГ)). Стабильным было и остается количество выполняемых брюшно-промежностных экстирпаций (БПЭ). Все операции выполнены традиционным, открытым способом.

Проводя анализ послеоперационных осложнений за весь исследуемый период, с целью наглядности мы составили график изменения частоты развития послеоперационных осложнений по годам (рисунок).

На рисунке видно, что, начиная с конца 90-х гг., с началом регулярного использования надежных сшивающих аппаратов и соблюдения рациональных схем профилактики осложнений кривая динамики частоты развития послеоперационных осложнений приобрела стабильный характер, что в известной степени определяет предсказуемость результатов лечения.

Наиболее частыми в структуре развившихся осложнений были некроз низведенной кишки после БАРн, несостоятельность анастомоза после передних резекций и гнойные раневые осложнения. Необходимо уточнить, что некроз



Динамика изменения частоты развития послеоперационных осложнений (1989–2008 гг.)

низведенной кишки встречался, как правило, в первом десятилетии нашего исследования. Всего осложнения развились у 16,6% больных, при этом в 23% случаев у одного больного отмечалось два и более осложнения. У 230 пациентов (13,2%) развившиеся осложнения были поводом для повторных операций.

Общая послеоперационная летальность составила 1,4%. Стоит отметить, что этот показатель за первое десятилетие (1989–1998 гг.) составил 3,8%, а за период 1999–2008 гг. – 0,5%. Наиболее частой причиной смерти больных была интоксикация на фоне послеоперационного перитонита. В последние 3 года летальных исходов после операций у больных раком прямой кишки не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленный опыт позволил нам выработать ряд положений, прямо или косвенно связанных с профилактикой осложнений хирургического лечения больных колоректальным раком. Их соблюдение и выполнение может в определенной степени снизить частоту послеоперационных осложнений и, соответственно, летальность.

1. Предоперационное стадирование – максимально полное обследование больных с использованием эндоскопических, лабораторных и лучевых методов исследования, включая внутрисветную УЗД, КТ и МРТ, с целью выбора адекватного объема оперативного вмешательства и планирования комбинированного или комплексного лечения в целом.

2. Сокращение сроков дооперационного и послеоперационного пребывания больных в стационаре, что, в свою очередь, снижает риск контаминации и уменьшает вероятность развития у них внутригоспитальной инфекции.

3. Коррекция алиментарного статуса и разумная реализация концепции «активного ведения послеоперационного периода». В этой связи наиболее актуально использование на предоперационном этапе и в периоперационном периоде сбалансированных схем нутритивной поддержки, а также ранней активизации больных, ЛФК и раннего энтерального питания. Такой подход, наряду с ранним удалением катетеров, назогастральных зондов и назначением ненаркотических анальгетиков, обеспечивает своевременное восстановление перистальтики, сокращает длительность послеоперационных парезов и ведет к более быстрой реабилитации пациентов.

4. Использование эпидуральной анальгезии. Помимо отличного обезболивающего эффекта, она позволяет в большинстве случаев добиться снижения продолжительности послеоперационного пареза кишечника и избежать других осложнений.

5. Периоперационные антибиотикопрофилактика, противоязвенная профилактика и профилактика тромбоэмболических осложнений, включающие как медикаментозный, так и немедикаментозный компоненты.

6. Адекватная предоперационная подготовка кишки – использование различных методов механической очист-

ки кишечника в зависимости от наличия и степени выраженности явлений нарушения кишечной проходимости с целью создания условий для более «чистого» оперирования.

7. Проведение интраоперационной ирригации толстой кишки в условиях нарушения кишечной проходимости – мероприятие, которое позволяет в условиях неудовлетворительной подготовки толстой кишки интраоперационно произвести ее антеградный лаваж и сформировать первичный колоректальный анастомоз.

8. Анатомичность оперирования, включающая мобилизацию прямой кишки в пределах межфасциального ареолярного слоя, сохранение вегетативных нервов таза и оценку адекватности длины и кровоснабжения колотрансплантата.

9. Интраоперационная санация дистального сегмента прямой кишки и проверка на герметичность сформированного анастомоза.

10. Формирование превентивной двустольной кишечной стомы в случаях создания низкого (6 см и ниже) колоректального или колоанального анастомоза, а также в любой ситуации, когда имеются сомнения в состоятельности сформированного анастомоза.

11. Забрюшинное выведение постоянной колостомы в тех случаях, когда восстановление кишечной непрерывности невозможно или не планируется. При этом профилактика перистомальных осложнений заключается, главным образом, в строгом соблюдении правил формирования кишечных стом (место, длина и направление разреза брюшной стенки, адекватное кровоснабжение, надежная фиксация и т. д.).

12. Единообразные схемы операционных действий и послеоперационного ведения больных в клинике (перевязки, диета, активизация), а также постоянное повышение профессиональной образованности хирургического персонала.

13. Регулярный и скрупулезный анализ развившихся осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Соблюдение разработанных правил хирургического ведения больных раком прямой кишки позволило существенно снизить общее количество послеоперационных осложнений и сократить до минимума летальность.

2. Перспективы улучшения непосредственных результатов хирургического лечения больных колоректальным раком определяются ранней диагностикой новообразований, использованием стандартов ведения больных, применением современных технологий и внедрением программ интенсивного восстановления оперированных пациентов.

3. Плановое хирургическое лечение больных раком прямой кишки должно выполняться в специализированных онкологических, колопроктологических и хирургических клиниках, где имеется наработанный опыт и возможен мультидисциплинарный подход к решению данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник Рос. онколог. центра им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18. – № 2. – Прил. 1.

2. Мерабишвили, В. М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2007 году (заболеваемость, смертность, выживаемость) / В. М. Мерабишвили // Ежегодник Популяционного ракового регистра. – СПб., 2008.

3. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2001 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старинский. – М., 2003

4. Colorectal Cancer Screening. Summary, Evidence Report: Number 1. AHCPR Publication No. 97-0302. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, MD // URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/colsum.htm>.

РЕЗЮМЕ

Д. Е. Попов, А. В. Седнев

Профилактика послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки

Целью работы явились анализ архивного материала, накопленного за 20 лет в специализированном колопроктологическом центре, и определение положений, направленных на профилактику осложнений хирургического лечения больных раком прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения.

SUMMARY

D. E. Popov, A. V. Sednev

Preventive maintenance of postoperative complications in patients with rectal cancer

The aim of the work was to review the archive material collected for 20 years in a specialized center on coloproctology for 20 years and to formulate some principles of prevention of complications in surgical treatment of patients with rectal cancer.

Key words: rectal cancer, surgical treatment, postoperative complications.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616-003.215-006.6-06:616.523

О. С. Панкратова, А. Б. Чухловин,
С. Н. Ширяев, Л. С. Зубаровская,
Б. В. Афанасьев

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАКТИВАЦИИ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

НИИ детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург; кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы группы герпеса относятся к числу наиболее изученных вирусов, инфицирующих человека и животных. Общеизвестно, что герпес-вирусные инфекции могут протекать в латентной форме и склонны к реактивации на фоне ослабления иммунитета. Поэтому большое значение имеет диагностика и профилактика герпесвирусных инфекций при онкогематологических заболеваниях, на фоне цитостатического лечения и после него, особенно после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В настоящее время наибольшее внимание онкогематологов привлечено к своевременной диагностике и профилактике цитомегаловирусной инфекции [1, 2]. В то же время показано, что реактивация вирусов простого герпеса (ВПГ) и Эпштейна–Барр также а-

социирована с различными посттрансплантационными осложнениями [1].

В связи с этим целью настоящей работы является анализ клинических и лабораторных подходов к диагностике ВПГ-инфекции при интенсивной цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических клеток.

МЕХАНИЗМЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ КЛЕТОК И ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Из большого семейства ДНК-содержащих герпес-вирусов (ГВ) восемь видов являются патогенными для человека, в том числе вирус простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes Simplex Virus*, types 1, 2) принадлежащий к семейству альфа-герпес-вирусов, наряду с вирусом ветряной оспы. Оболочка вириона содержит вирусные белки и гликопротеины, которые определяют их антигенные свойства. Клетками-мишенями для альфа-герпес-вирусов являются нейроны, а также эпителий кожи и слизистых оболочек, где они могут персистировать в течение многих лет. Процесс проникновения вируса простого герпеса в клетку-мишень может происходить двумя путями:

1) слияние оболочки вирусных частиц с плазматической мембраной клетки;

2) эндоцитоза, т. е. в ходе слияния оболочки вирионов с везикулами эндоплазматического ретикулума [36].

Репликация вируса в клетке происходит с последовательным образованием 3 типов белков, которые регулируют разные этапы воспроизведения вируса [37].

В большинстве случаев после первичной инфекции герпес-вирусы не элиминируются из организма человека, а переходят в латентное состояние, в котором могут находиться под контролем иммунной системой организ-

ма. Репликация вируса может наступать под влиянием различных эндогенных и внешних факторов.

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики герпес-вирусной инфекции является определение цитопатогенного эффекта и микроскопия вирусных частиц в культурах чувствительных клеток [36]. При детекции герпес-вирусов в лейкоцитах крови и цитологических препаратах показана эффективность выявления вирусспецифических антигенов, в частности, для диагностики цитомегаловирусной инфекции. За последнее десятилетие в клиническую практику внедрены весьма чувствительные и специфичные методы ДНК-диагностики. Так, в специальном исследовании [35] частоту выявления вируса простого герпеса у пациентов оценивали как в культуре, так и посредством ПЦР ДНК. При этом ДНК-диагностика оказалась до 4 раз эффективнее при оценке выделения вирусов со слизистых, чем культуральный метод.

ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА РЕАКТИВАЦИИ ВПГ В НОРМАЛЬНОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

История эпидемиологических исследований инфекций, вызываемых вирусами простого герпеса типов 1 и 2, насчитывает уже несколько десятилетий. По данным многочисленных исследований, около 90% взрослого населения разных стран являются носителями одного или более герпес-вирусов [38]. Активация ГВ может происходить на фоне иммуносупрессии, возникающей под влиянием различных стресс-факторов: цитостатической терапии, различных инфекций, аутоиммунных заболеваний [21]. Частота ВПГ-инфекции имеет определенную возрастную зависимость. Так, первичная ВПГ-инфекция центральной нервной системы чаще встречается в раннем детском возрасте, однако пожилой возраст также является существенным фактором риска развития ВПГ-энцефалита, по данным исследования, проведенного в Швеции [13]. Особым фактором риска является вирус иммунодефицита человека [31]. ВПГ, наряду с другими латентными инфекциями, часто активируется на фоне развития клинического синдрома СПИД.

Среди взрослых пациентов с острым лейкозом до 80% являются серопозитивными по ВПГ [34], среди детей с гематоонкологическими заболеваниями серопозитивность достигает 69%, увеличиваясь с возрастом от 54 до 77% у детей младше 5 лет и старше 10 лет соответственно [19]. Частота реактивации ВПГ на фоне цитостатической терапии также увеличивалась с возрастом от 3% в группе младше 5 лет до 30% среди детей старше 10 лет. ВПГ-инфекция у гематоонкологических больных в большинстве случаев развивается вследствие реактивации вируса, а не первичной инфекции [21, 28]. По данным С. I. Bustamante [5] и R. Saral et al. [29], частота ВПГ-инфекции среди серопозитивных пациентов с острым лейкозом на фоне цитостатической терапии без профилактической терапии ацикловиrom составляла соответственно 61 и 67%.

Вирус простого герпеса, как и другие герпес-вирусы, часто являются причиной инфекционных осложнений и смертности в посттрансплантационном периоде [20]. В частности, среди серопозитивных по герпес-вирусам пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) риск реактивации вируса простого герпеса при отсутствии профилактической терапии составляет 80%, цитомегаловирусной инфекции – 20–30%, вируса ветряной оспы – 20–50% [27].

При алло-ТГСК особый риск ВПГ-инфекции связан с длительной и глубокой цитопенией, распространенной хронической реакцией «трансплантат против хозяина» [25, 27]. Наличие антител к ВПГ у реципиента повышает риск реактивации этого вируса после ТГСК и в то же время является предпосылкой для развития клеточного иммунного ответа на ВПГ в течение первых месяцев после ТГСК [8].

При изучении вирусных инфекций, в том числе реактивации ВПГ в посттрансплантационном периоде, некоторые авторы разграничивают понятия реактивации вирусной инфекции и вирусной болезни с инвазивным повреждением слизистых и кожи [6, 38].

КОЖНЫЕ И ОРГАНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВПГ-ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ ТГСК

ВПГ-ассоциированный *мукозит* может развиваться после интенсивной химиотерапии у онкологических больных, при этом вирус простого герпеса чаще всего определяют в слюне или клетках эпителия ротовой полости культуральным методом, методом ПЦР или при помощи иммуноферментного анализа [34]. В проспективном исследовании R. Ramphal et al. [24] среди детей, получающих химиотерапию в связи с различными онкологическими заболеваниями, экскреция ВПГ-1 в слюне была ассоциирована с более продолжительным мукозитом и менее эффективным ответом на антибактериальную терапию первой линии. У пациентов в лимфопролиферативными заболеваниями после аутологичной ТГСК реактивация ВПГ-инфекции, была статистически достоверно связана со степенью тяжести стоматита, высокими концентрациями провоспалительных цитокинов в слюне [26].

Кроме того, после аллогенной реактивации ВПГ-инфекции после ТГСК может проявляться язвенно-некротическими поражениями слизистой ротовой полости, носоглотки, пищевода [33]. Наряду с классическим проявлением ВПГ-инфекции в виде везикулярной сыпи или герпес-ассоциированного мукозита, в литературе также встречается понятие герпетиформной сыпи как проявления ВПГ-инфекции, в патогенезе которой имеет место аутоиммунный механизм [4, 23].

В связи с высокой эффективностью профилактической терапии ацикловиrom реактивация вируса простого герпеса в посттрансплантационном периоде не связана с повышенной летальностью [22]. Факторами риска для реактивации ВПГ-инфекции являются серопозитивность

реципиента, а также возраст старше 35 лет, женский пол, неродственный трансплантат и реакция «трансплантат против хозяина» второй степени и выше. У больных после аллогенной трансплантации ГСК на фоне реакции «трансплантат против хозяина» и длительной иммуносупрессивной терапии может происходить генерализация реактивированной ВПГ-инфекции с развитием эзофагита, пневмонии, гепатита. ВПГ-1 ассоциированная пневмония после алло-ТГСК развивается в 1,5–2 % случаев [17], и диагноз подтверждается методом ПЦР в бронхопромывных водах [11]. Изменения, выявляемые с помощью радиологических методов исследования, не являются специфичными. Поражение легких возникает в результате распространения вирусного трахеобронхолита на легочную паренхиму или в ходе гематогенной диссеминации вируса с развитием билатеральной интерстициальной пневмонии [17]. Для лечения ВПГ-ассоциированной пневмонии назначается ацикловир в дозе 10 мг/кг 3 раза в сутки.

Другим достаточно редким, но фатальным осложнением у иммунокомпромированных пациентов может быть гепатит, вызванный вирусом простого герпеса. Так, в период с 1975 по 1988 гг. среди пациентов, получивших ТГСК в Fred Hutchinson Cancer Research Center, было зарегистрировано 8 случаев гепатита, ассоциированного с реактивацией ВПГ [16]. У больных отмечался спектр симптомов от лихорадки с неопределенной болью в эпигастриальной области до повышения трансаминаз и развития печеночной недостаточности [7]. В ряде случаев для постановки диагноза показана биопсия печени.

Поражения нервной системы являются нечастым, но серьезным проявлением ВПГ-инфекции. Определение вирусной ДНК в спинно-мозговой жидкости методом ПЦР представляет собой «золотой стандарт» в диагностике ВПГ-энцефалита. В свою очередь, изменения, выявляемые при ядерно-магнитном резонансе головного мозга и на ЭЭГ, могут быть неспецифичными [14]. В начальном периоде инфекции и на фоне противовирусного лечения результаты ПЦР могут быть отрицательными [10]. Наиболее обширное исследование подобного рода было проведено в Германии [30]. Авторы обследовали 2628 больных после аллогенной ТГСК и в 32 (1,2 %) случаях выявили симптомы вирусного энцефалита, который был ассоциирован с наличием герпесвируса человека 6-го типа (28 %), ЭБВ (19 %), ВПГ (13 %), вирусом JC (9 %), вирусом опоясывающего лишая (6 %), ЦМВ (6 %). Отмечена достоверная взаимосвязь между применением антител ОКТ-3 или алемтузумаба против Т-клеток и развитием ВПГ-энцефалитов, которые, по данным авторов, обычно имели благоприятный исход.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Впервые эффективность ацикловира после ТГСК была показана в начале 80-х гг. в небольшом плацебоконтролируемом исследовании среди 20 серопозитивных по ВПГ реципиентов аллогенных ГСК [28]. Впоследствии эти ре-

зультаты подтвердились целым рядом исследований, в ходе которых было показано сокращение периода нейтропении и фебрильной нейтропении у больных, получавших ацикловир при аллогенных ГСК [17].

В настоящее время у пациентов после аутологичной трансплантации ГСК и серопозитивных по ВПГ реципиентов аллогенных ГСК с целью профилактики реактивации ВПГ-инфекции рекомендуется введение ацикловира 5 мг/м² или 250 мг/м² в внутривенно 2 раза в сутки [15, 34]. Ацикловир является конкурентным ингибитором ДНК-полимеразы вируса простого герпеса. Переход ацикловира в активную (фосфорилированную) форму происходит при посредстве вирусной тимидинкиназы с образованием ацикловир-монофосфата, который затем дополнительно конвертируется в ацикловир-трифосфат ферментами клетки хозяина [9]. Активированный ацикловир конкурирует с деоксигуанозин-трифосфатом в качестве субстрата для вирусной ДНК-полимеразы, что приводит к прекращению продукции вируса [15]. Впоследствии в клинику был внедрен его аналог валацикловир (L-валил-эфир ацикловира), который в печени полностью гидролизуется в ацикловир. Его биодоступность при пероральном приеме составляет более 50 %, по сравнению с 15–30 % для ацикловира [32]. При этом уровень препарата в плазме соответствует концентрации ацикловира при меньшей частоте приема (два раза в день). Ряд исследований у пациентов с гематоонкологическими заболеваниями показал, что при профилактической терапии валацикловир не уступает по эффективности ацикловиру: реактивация ВПГ-инфекции на фоне терапии ацикловиrom (125–250 мг/м² 2 р./сут. в/в) или валацикловиром (250–1000 мг 2 р./сут. перорально) была менее 5 % [8, 18].

После аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток реактивация вируса простого герпеса происходит чаще, чем после аутологичной трансплантации. Частота реактивации ВПГ-инфекции при ТГСК составляет до 15 %. В связи с большим числом разрозненных исследований подобной направленности представляет интерес попытка соответствующего мета-анализа, проведенного израильскими специалистами [38]. Эффективность профилактической противовирусной терапии оценивалась отдельно при ТГСК и интенсивной химиотерапии. В целом применение ацикловира по сравнению с плацебо в посттрансплантационном периоде до приживления значительно снижало вероятность ЦМВ-болезни (суммарно проанализировано 300 больных) и ВПГ-болезни (всего 226 случаев), без влияния на общую выживаемость пациентов. Анализировались также варианты профилактической терапии после приживления гемопоэтических клеток (в среднем профилактика проводилась до 100 дня после трансплантации). Показано значительное снижение общей смертности при проведении противовирусной терапии по сравнению с плацебо или превентивной терапией. Применение ацикловира в качестве профилактической терапии значительно снижало ВПГ-болезнь и лишь незначительно влияло на частоту ЦМВ-болезни.

Нами было проведено собственное ретроспективное исследование реактивации вируса простого герпеса после аллогенных ТГСК, проведенных в 2000–2008 гг. в клинике трансплантации и интенсивной химиотерапии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. В исследование были включены 143 больных с гематоонкологическими заболеваниями: реактивацией ВПГ-инфекции считалось наличие, минимум, двух ПЦР-положительных проб периферической крови и/или слюны в течение 100 дней наблюдения. Частота реактивации ВПГ зависела от схемы противовирусной терапии, будучи самой высокой (42,1%) в группе пациентов, которым ацикловир назначался при появлении клинических признаков ВПГ-инфекции. Частота реактивации вируса простого герпеса была самой низкой среди больных, которые получали профилактическую терапию ацикловиром с Д-1, – 7,4% (68 пациентов), достоверность $p < 0,001$ (критерий χ^2 -квадрат). В группе больных, получавших ацикловир в качестве профилактической терапии 200 мг 3 раза в сутки, после восстановления кроветворения до 180 дня после трансплантации (74 пациента), реактивация ВПГ также была достаточно высокой и составила 33,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на длительный период изучения герпес-вирусной инфекции при цитостатическом лечении (с начала 80-х гг.), ранние работы о реактивации ВПГ после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток были основаны, главным образом, на показателях серопозитивности у реципиентов, до внедрения методов ДНК-диагностики. Уже с начала 80-х гг. началось применение активной противовирусной терапии. Поэтому в доступной литературе отсутствуют масштабные исследования посттрансплантационной динамики реактивации ВПГ, не изучались ее возрастные аспекты, факторы риска развития кожных поражений и органной патологии. Таким образом, оценка динамики реактивации ВПГ и эффективности различных режимов противовирусной терапии может дать новые сведения о риске кожных и органных осложнений после ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панкратова, О. С. Частота выявления вирусов группы герпеса и риск типичных осложнений при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / О. С. Панкратова [и др.] // Ученые записки СПбГМУ. – 2010. – Т. 17. – № 1. – С. 56–59.
2. Савченко, В. Г. Цитомегаловирусная инфекция у больных гемобластомами / В. Г. Савченко [и др.] // Терапевт. архив. – 2003. – Т. 75. – № 7. – С. 52–58.
3. Чеботкевич, В. Н. Вирусные инфекции у онкогематологических больных / В. Н. Чеботкевич, К. М. Абдулкадыров. – СПб., 2006. – 134 с.
4. Aurelian, L. Herpes simplex virus (HSV)- associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component / L. Aurelian, F. Ono, J. W. Burnett // Dermatol. Online J. – 2003. – Vol. 9. – № 1. – P. 1–16.
5. Bustamante, C. I. Herpes simplex virus infection in the immunocompromised cancer patients / C. I. Bustamante, J. C. Wade // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol. 9. – P. 1903–1915.
6. Chakrabarti, S. Resistance to antiviral drugs in herpes simplex virus infections among allogeneic stem cell transplant recipients: risk factors and prognostic significance / S. Chakrabarti [et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181. – P. 2055–2058.
7. Duckro, A. N. Herpes simplex virus hepatitis: expanding the spectrum disease / A. N. Duckro [et al.] // Transpl. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 8. – № 3. – P. 171–176.
8. Eisen, D. Clinical utility of oral valacyclovir with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy / D. Eisen [et al.] // Bone Marrow Transpl. – 2003. – Vol. 31. – P. 51–55.
9. Elion, G. B. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine / G. B. Elion [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1977. – Vol. 74. – P. 5716–5720.
10. Fonseca-Aten, M. Herpes simplex virus encephalitis during suppressive therapy with acyclovir in a premature infant / M. Fonseca-Aten [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – № 3. – P. 804–809.
11. Geradts, J. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of unsuspected herpes simplex viral pneumonia: report of a case / J. Geradts [et al.] // Hum. Pathol. – 1990. – Vol. 21. – P. 118–121.
12. Hann, I. M. Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: randomised double blind trial / I. M. Hann [et al.] // Br. Med. J. – 1983. – Vol. 287. – P. 384–388.
13. Hjalmarsson, A. Herpes simplex virus encephalitis in Sweden, 1990–2001: incidence, morbidity, and mortality / A. Hjalmarsson, P. Blomqvist, B. Skoldenberg // Clin Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45. – № 7. – P. 875–880.
14. James, S. H. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous System infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection / S. H. James [et al.] // Antiviral Res. – 2009. – Vol. 83. – № 3. – P. 207–213.
15. Jancel, T. Antiviral therapy in patients with hematologic malignancies, transplantation, and aplastic anemia / T. Jancel, S. R. Penzak // Semin. Hematol. – 2009. – Vol. 46. – № 3. – P. 230–247.
16. Johnson, J. R. Hepatitis due to herpes simplex virus in marrow-transplant recipients / J. R. Johnson [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 14. – № 1. – P. 38–45.
17. Kitabayashi, A. Late-onset herpes simplex virus associated interstitial pneumonia after allogeneic bone marrow transplantation / A. Kitabayashi [et al.] // Bone Marrow Transpl. – 2000. – Vol. 25. – P. 225–226.
18. Liesveld, J. L. Oral valacyclovir versus intravenous acyclovir in preventing herpes simplex virus infections in autologous stem cell transplant recipients / J. L. Liesveld [et al.] // Biol. Blood Marrow Transpl. – 2002. – Vol. 8. – P. 662–665.
19. Loutfy, S. A. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus in children with acute lymphoblastic leukemia in Egypt / S. A. Loutfy [et al.] // Saudi Med. J. – 2006. – Vol. 27. – № 8. – P. 1139–1145.
20. Maltezos, H. C. Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant / H. C. Maltezos [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2000. – Vol. 19. – № 4. – P. 307–312.
21. Meyers, J. D. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant / J. D. Meyers, N. Flournoy, E. D. Thomas // J. Infect. Dis. – 1980. – Vol. 142. – № 3. – P. 338–346.
22. Morfin, F. HSV excretion after bone marrow transplantation: a 4-year survey / F. Morfin [et al.] // J. Clin. Virol. – 2004. – Vol. 30. – P. 341–345.
23. Ono, F. CD34+ cells in the peripheral blood transport herpes simplex virus (HSV) DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM) / F. Ono [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 124. – № 6. – P. 1215–1224.
24. Ramphal, R. Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: prospective cohort study /

- R. Ramphal [et al] // *Pediat. Infect. Dis. J.* – 2007. – Vol. 26. – № 8. – P. 700–704.
25. *Robin, M.* Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor M. Robin [et al] // *Biol. Blood Marrow. Transplant.* – 2007. – Vol. 13. – № 11. – P. 1304–1312.
26. *Ruping, M. J.*, Association of HSV reactivation and pro-inflammatory cytokine levels with the severity of stomatitis after BEAM chemotherapy and autologous SCT / M. J. Ruping // *Support Care Cancer.* – 2011. – Vol. 19. – № 8. – P. 1211–1216.
27. *Sandherr, M.* Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO) / M. Sandherr [et al] // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 1051–1059.
28. *Saral, R.* Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections / R. Saral [et al] // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 305. – P. 63–67.
29. *Saral, R.* Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomised, double-blind, placebo-controlled study / R. Saral [et al] // *Ann. Intern. Med.* – 1983. – Vol. 99. – P. 773–776.
30. *Schmidt-Hieber, M.* Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents / M. Schmidt-Hieber [et al] // *Haematologica.* – 2011. – Vol. 96. – № 1. – P. 142–149.
31. *Siegal, F.* Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions / F. Siegal [et al] // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 305. – P. 1439–1444.
32. *Soul-Lawton, J.* Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans / J. Soul-Lawton [et al] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1995. – Vol. 39. – P. 2759–2764.
33. *Spencer, G. D.* A prospective study of unexplained nausea and vomiting after marrow transplantation / G. D. Spencer [et al] // *Transplantation.* – 1986. – Vol. 42. – № 6. – P. 602–607.
34. *Styczynski, J.* Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the 2nd European Conference on Infections in Leukemia / J. Styczynski [et al] // *Bone Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 43. – P. 757–770.
35. *Wald, A.* Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with isolation in cell culture / A. Wald [et al] // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188. – № 9. – P. 1345–1351.
36. *Wald, A.* Persistence in the population: epidemiology, transmission / A. Wald, L. Corey // *Human herpesviruses: Biology, Therapy, Immunoprophylaxis.* Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mokarski E. (eds). – Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
37. *Ward, P. L.* Herpes simplex genes: the blueprint of successful human pathogen / P. L. Ward, B. Roizman // *Trends Genet.* – 1994. – Vol. 10. – P. 267–274.
38. *Yahav, D.* Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis / D. Yahav // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – № 18. – P. 3131–3148.

РЕЗЮМЕ

О. С. Панкратова, А. Б. Чухловин, С. Н. Ширяев, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

Клинические аспекты реактивации вируса простого герпеса при онкогематологических заболеваниях

Рассматриваются биологические и клинические аспекты инфицирования вирусом простого герпеса (ВПГ) и его реактивации у больных с онкогематологическими заболеваниями после интенсивной цитостатической терапии. Особое внимание уделяется клеткам-мишеням ВПГ-инфекции, главным образом – клеткам эпителия и нейронам. Возможная роль серопозитивности реципиентов и доноров по ВПГ обсуждается в плане повышенного риска реактивации ВПГ у больных при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Рассматриваются наиболее частые клинические проявления ВПГ-инфекции в аспекте их частоты и тяжести, с учетом возможной активации аутоагрессивных популяций иммунных клеток. Обсуждается также современное состояние и эффективность профилактического антивирусного лечения больных при ТГСК. В будущем возможно развитие новых подходов к лечению раковых заболеваний, в частности, с применением генно-модифицированных вариантов ВПГ.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, онкогематологические заболевания, клетки-мишени, реактивация, частота, клинические симптомы, профилактическое лечение.

SUMMARY

O. S. Pankratova, L. S. Zubarovskaya, S. N. Shyriaev, A. B. Chukhlovin, B. V. Afanasyev

Clinical aspects of herpes simplex virus reactivation in oncohematological diseases

The review article concerns biological and clinical issues of Herpes Simplex virus (HSV) infection and its reactivation in patients with oncohematological disorders following intensive cytostatic therapy. Special attention is drawn to the HSV target cell populations, mainly, epithelial cells and neurons. Possible role of recipient/donor seropositivity for HSV is discussed in terms of HSV reactivation risk in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The most common HSV-associated manifestations are considered, with respect to their incidence and severity, taking into account potential activation of autoaggressive immune cell populations. Current state and efficiency of antiviral preventive treatment in HSCT patients are also discussed. New approaches to anticancer therapy are anticipated, such as gene-modified HSV strains.

Key words: herpes simplex virus, oncohematological disorders, target cells, reactivation, incidence, clinical features, preventive treatment.

© В. Н. Клименко, В. Я. Сазонов, Р. К. Назыров, 2012 г.
УДК 616-006:614.23/.25]:616.89-008.48

**В. Н. Клименко, В. Я. Сазонов,
Р. К. Назыров**

СИНДРОМ ВЫГОРАНИЯ: ЕГО СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ У ВРАЧЕЙ- ОНКОЛОГОВ

Кафедра онкологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Под синдромом выгорания понимается комплекс особых психических проблем, возникающих у человека в связи с его профессиональной деятельностью. Самое известное описание синдрома дала С. Maslach: эмоциональное выгорание – это синдром эмоционального истощения, деперсонализации и снижения личностных достижений, который может возникать среди специалистов, занимающихся разными видами вспомогательных профессий [7, 10]. В настоящее время синдром выгорания признан проблемой, требующей медицинского вмешательства, и внесен в Лексикон психиатрии Всемирной Организации Здравоохранения [1]. Согласно определению ВОЗ, синдром выгорания – это физическое, эмоциональное или мотивационное истощение, характеризующееся нарушением продуктивности в работе, усталостью, бессонницей, повышенной подверженностью к соматическим заболеваниям, употреблению алкоголя или других психоактивных веществ с целью получить временное облегчение, что имеет тенденцию к развитию физиологической зависимости и суицидального поведения. Этот синдром обычно расценивается, как стресс-реакция в ответ на безжалостные производственные и эмоциональные требования, происходящие от излишней преданности человека своей работе с сопутствующим этому пренебрежением семейной жизнью или отдыхом [1].

Синдром выгорания включает в себя три основных симптома [3]. У врачей основными симптомами выгорания являются: 1) эмоциональное истощение – переживание врачом эмоционального перенапряжения, усталости, опустошенности, бессилия и истощения собственных эмоциональных ресурсов; 2) деперсонализация – бесчувственное, негуманное отношение к пациентам, которые пришли на лечение и которые воспринимаются врачом не как «живые» люди, а как объекты, с которыми работают, что приводит к циничному отношению врача как к ним, так и своему труду в целом; 3) редукция личностных достижений – занижение собственных достижений, возникновение у врача чувства некомпетентности и неуспеха в своей профессиональной сфере, потеря смысла и желания вкладывать личные усилия в работу. Риск развития выгорания возрастает, если врач не обладает доста-

точным потенциалом умений и навыков общения с пациентами [5].

Особенно актуальна эта проблема для медицинских работников [6]. Синдром выгорания свойственен любой врачебной деятельности, но особую значимость его формирование и устранение имеют в работе врача-онколога. Онкологическое заболевание, с точки зрения клинической психологии, относится к экстремальным и кризисным ситуациям, так как имеет свойственные данным ситуациям признаки: внезапность возникновения при наличии витальной угрозы, угрозы контроля над ситуацией, стадийность протекания реакций на заболевание, неопределенность будущего, разрушение картины мира. Психологические особенности, отличающие ситуацию онкологического заболевания от других трудных жизненных ситуаций, создают совершенно особые переживания заболевшего человека [5]. По данным современной литературы, в России ежегодно выявляется около 500 тыс. новых случаев онкозаболеваний, а летальность больных на первом году с момента установления диагноза составляет 60 % [2]. В связи с этим слово «онкология» для большинства людей ассоциируется с обреченностью, болью, страданием и беспомощностью. Именно беспомощность и уязвимость перед этим тяжелым недугом заставляет пациента искать путь к излечению и психологической поддержке. По этой причине врачу-онкологу, помимо основных обязанностей, приходится в своей работе выполнять не свойственные ему функции медицинского психолога и психотерапевта. В связи с этим врач-онколог принимает на себя значительные психо-эмоциональные нагрузки, которые зачастую приводят к быстрому истощению его психических и эмоциональных ресурсов, что проявляется в виде синдрома эмоционального выгорания [3]. Онкологическое заболевание способствует активизации врача-онколога его собственных проблем, даже будучи не осознанными, они влияют на него самого и на его отношения с другими людьми. При оценке синдрома эмоционального выгорания при помощи опросника Maslach Burnout Inventory [11] распространенность этого феномена среди врачей-онкологов американских клиник составила 28 % [12]. К сожалению, имеются доказательства все более ухудшающегося психологического состояния врачей: с 1994 по 2002 гг. психическая заболеваемость среди них увеличилась с 27 до 32 %, а частота эмоционального выгорания за этот период – с 32 до 41 %, причем максимальная выраженность наблюдается у онкологов [13]. Также наиболее высокие показатели эмоционального выгорания отмечаются у врачей по сравнению со средними и обслуживающим медицинским персоналом онкологических клиник [8]. Усиление эмоционального истощения может быть связано с целым рядом причин, которые требуют детального изучения [9]. В связи с этим было предпринято настоящее исследование.

Целью данной работы является изучение синдрома выгорания врачей-онкологов, его структуры и особенностей формирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 76 врачей-онкологов с различной профильной специализацией (поликлиника – 19, онкологический стационар – 28, онкопедиатры – 29) и степенью их участия в лечебном процессе онкологических больных (диагностика и наблюдение, радикальное и паллиативное лечение). Возраст исследуемых колебался от 28 до 88 лет (средний возраст – 42,2 года), среди них 21 мужчина и 55 женщин. Для проведения тестирования использовалась специально разработанная анкета с вопросами, касающимися различных сторон профессиональной деятельности врача-онколога, и опросника по Maslach. В анкетировании приняли участие врачи, работавшие в различных регионах России (Санкт-Петербург, Омск, Брянск, Мурманск, Архангельск, Псков). Изучение синдрома выгорания врачей-онкологов, исследования его структуры и особенностей формирования проводились по трем основным общепринятым критериям: эмоциональное истощение, деперсонализация, редукция личностных достижений с оценкой распространенности синдрома по Грюнфельду.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлено, что у 68 (89%) тестируемых врачей-онкологов выявлен различной степени выраженности синдром эмоционального выгорания, что в 2,5 раза выше данных, полученных А. С. Ramirez, J. Graban, M. A. Richards et al. (1995) при оценке синдрома аналогичным опросником среди врачей-онкологов американских клиник. Как указывалось выше, синдром выгорания оценивался по трем критериям: эмоциональное истощение, деперсонализация, редукция личностных достижений. Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что основными структурами формирования синдрома явились редукция личностных достижений (69%) и эмоциональное истощение (31%). Признаков деперсонализации у исследуемой группы врачей не отмечено. По степени выраженности синдрома эмоционального выгорания преобладала начальная степень (51%), средняя отмечена у 49%, выраженной степени синдрома не выявлено. Основной составляющей синдрома выгорания у мужчин явились редукция личностных достижений (80%), против 14%, составляющих эмоциональное истощение. У женщин также преобладает критерий редукции личностных достижений – 64 против 36% соответственно, но в меньшей степени выраженности. Анализируя результаты формирования синдрома относительно профильной специализации и степени участия врачей в лечебном процессе онкологических больных, установлено, что наиболее подвержены синдрому эмоционального выгорания врачи-онкопедиатры, затем врачи онкологических стационаров, проводящие радикальное и паллиативное лечение онкобольных, и менее подвержены синдрому оказались врачи поликлиник, занимающиеся диагностикой и наблюдением

больных. Зависимости корреляции синдрома выгорания относительно возраста врачей не отмечено. Как оказалось, основной причиной синдрома эмоционального выгорания явилась редукция личностных достижений, т. е. неудовлетворенность достигнутыми результатами, в том числе карьерным ростом, условиями и оплатой труда. Социальная поддержка от коллег, администрации учреждений является важным фактором в предотвращении вышеуказанного критерия формирования синдрома выгорания [4]. Второй причиной развития синдрома в нашем исследовании явился фактор эмоционального истощения. Его возникновение во многом является следствием фрустраций, обуславливающих интенсивные и продолжительные стрессовые состояния врача. Когда цель не достигнута врачом в полной мере или ему кажется, что она не достигнута, тогда и появляется фрустрация, которая при частом возникновении и продолжительном сохранении этого состояния способствует развитию синдрома выгорания [5]. Известный английский врач, представитель психосоматического направления в медицине М. Балинт считал заблуждением предположение о том, что опытный врач обладает достаточными знаниями и умениями «бытовой психологии», чтобы справиться с эмоциональными и личностными проблемами своих пациентов. В связи с чем врачи должны обучаться специальным коммуникативным умениям и навыкам, используемым ими в общении с больными и выступающим как «профессиональный инструмент» в эффективном взаимодействии врача с пациентом.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно заключить, что основными факторами формирования синдрома эмоционального выгорания врачей-онкологов явились редукция личностных достижений и эмоциональное истощение. С целью профилактики вышеуказанных факторов необходима специальная подготовка врача в области психологии взаимодействия с онкологическими больными, активное участие врача в работе балинтовских групп, где обсуждаются вопросы, связанные с особенностями взаимоотношений с пациентами, коллегами, трудовым коллективом, администрацией медицинских учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лексиконы психиатрии Всемирной Организации Здравоохранения / пер. с англ.; под общ. ред. В. П. Позняка. – Киев: Сфера, 2001. – 398 с.
2. Мерабишвили, В. М. Выживаемость онкологических больных / В. М. Мерабишвили. СПб., 2006. – 440 с.
3. Моисеенко, В. М. Эмоциональное выгорание / В. М. Моисеенко, В. А. Чулкова // Психонкология. – СПб., 2007. – С. 35.
4. Орел, В. Е. Феномен «выгорания» в зарубежной психологии: эмпирические исследования и перспективы / В. Е. Орел // Психолог. журн. – 2001. – Т. 22. – № 1. – С. 90–101.
5. Чулкова, В. А. К исследованию эмоционального выгорания врачей онкологов / В. А. Чулкова, И. П. Комяков // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56. – № 1. – С. 79–82.
6. Юрьева, П. Н. Синдром выгорания у сотрудников психиатрических служб: модель формирования и масштаб проблемы / П. Н. Юрьев // Социальная и клин. психиатрия. – 2004. – № 4. – С. 91.
7. Brosch, W. Psychiatrie / W. Brosch. – Wien: Orac, 1994.

8. *Grunfeld*. Cancer care workers in Ontario prevalence of burnout, job stress and job satisfaction / Grunfeld [et al] // CMAJ. – 2000. – № 163. – P. 166–169.

9. *Jeffcoate, W.* Care and despair in the UK National Health Service / W. Jeffcoate // Lancet. – 2005. – № 366. – P. 694–695.

10. *Maslach, C.* Burnout: The cost of caring. Engelwood Cliffs / C. Maslach. – N.-J.: Prentice Hall, 1982.

11. *Maslach, C.* Maslach Burnout inventory Manual (Third Edition). Palo Alto / C. Maslach, S. E. Jackson, M. P. Leiter. – California: Consulting Psychological Press, Inc., 1996.

12. *Ramirez, A.* Burnout and psychiatric disorder among cancer clinicians / A. Ramirez [et al] // Br. J. Cancer. – 1995. – № 71. – P. 1263–1269.

13. *Taylor, C.* Changes in mental health of UK hospital consultants since the mid-1990s / C. Taylor [et al] // Lancet. – 2005. – № 366. – P. 742–744.

РЕЗЮМЕ

В. Н. Клименко, В. Я. Сазонов, Р. К. Назыров

Синдром выгорания: его структура и особенности формирования у врачей-онкологов

Представлен анализ эмоционального выгорания врачей-онкологов (76). Установлено, что у 68 (89 %) врачей выявлен различной степени выраженности (начальная – 51 %, средняя – 49 %) синдром эмоционального выгорания. Основной составляющей формирования синдрома явились редукция личностных достижений и эмоциональное истощение.

Ключевые слова: эмоциональное выгорание, врач-онколог.

SUMMARY

V. N. Klimenko, V. Y. Sazonov, R. K. Nazzyrov

Burning out syndrome: its structure and features of formation in oncologists

The paper presents the analysis of emotional burning out syndrome in oncologists (n=76). Sixty-eight oncologists (89 %) had some variations in the degree of the syndrome expression (initial 51 % and average – 49 %). The basic components of formation of the syndrome were reduction of the personal achievements and emotional exhaustion.

Key words: emotional burnout, physician-oncologist.

© Э. С. Кафаров, А. В. Стабретов, 2012
УДК 616.146.2

Э. С. Кафаров, А. В. Стабретов

ВАРИАНТЫ И АНОМАЛИИ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧКИ ЧЕЛОВЕКА

Астраханская государственная медицинская академия

Известно, что почечные вены человека представляют собой анатомические образования с весьма широким диапазоном вариабельности относительно источников их мест вливания, хода, пространственных взаимоотношений между собой и с другими анатомическими структурами [2, 4].

Индивидуальные вариации касаются также числа почечных вен, их пространственного расположения, путей выхода через почечные ворота или минуя их. Различные варианты строения и аномалии почечных вен могут быть источником осложнений во время операций или в послеоперационном периоде. Так, в настоящее время большое внимание уделяется особенностям хода и положения именно таких аномалий сосудов как добавочных, прободящих и множественных вен почек. Исследованиями установлено, что наличие различных аномалий венозной системы почки, связанных чаще с недоразвитием одной из почек, также приводит к определенным трудностям в клинической практике [1, 5, 6].

Цель исследования – установить частоту наиболее встречающихся вариантов и аномалий венозной системы почки человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования вариантной анатомии венозной системы почки человека были использованы мультиспиральные компьютерные томограммы 118 больных, полученных на компьютерном спиральном томографе «BRILIANCE 40» (Москва). Определяли ход и характер ветвей венозной системы почки, различные варианты и аномалии впадения ветвей в кавальную систему. При анализе компьютерных томограмм использовался пакет количественных КТ измерений Q-STA. Измерялась длина сосудов, определялись контур сосудов, их диаметр. Данные морфометрии обрабатывались методами вариационной статистики на персональном компьютере по программам «Excel» (Ver. 10.2701) и «Statwin» (Ver. 5.1). Все представленные различия количественных показателей сравнительного анализа считались значимыми при $P < 0,05$ по критериям Мана-Уитни и Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показывает, что увеличение числа почечных вен нами отмечено в 17,34 % случаев. Это было, как правило, удвоение и чаще всего наблюдалось справа. Подавляющее большинство добавочных вен относится к разряду хилосных, остальные ветви отводили кровь от полюсов почек.

По материалам исследования добавочные сосуды почки встретились в 11 % случаев. Добавочные почечные вены мы встретили с обеих сторон одинаково, как у мужчин (8,4 % справа, 7,3 % слева), так и у женщин (8,2 % справа, 7,4 % слева).

Выявлено, что добавочные вены выходят либо из ворот почки, либо из паренхимы одного из ее полюсов и



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма сосудов почки (женщина, 34 года): 1 – почечная вена; 2 – добавочная вена. Ретроаортальный ход сосуда

впадают в нижнюю полую вену, и в зависимости от места впадения, выхода из паренхимы и количества добавочных венозных стволов было выделено несколько групп.

К первой группе относились почки с добавочными венами, где они шли от верхнего полюса почки. На одной из этих групп почек добавочная вена шла от медиального края верхнего полюса выше уровня основной почечной вены. Она впадала в нижнюю полую вену на 3,0 мм выше основной под углом 77° . Диаметр ее составил $5,51 \pm 0,01$ мм, длина – 35 мм, и она выходила из паренхимы почки, прободая медиальный край верхнего полюса почки на 7,0 мм выше верхней губы. На одном из вариантов добавочная почечная вена впадала в нижнюю полую вену на 6,0 мм выше основной вены. Вена шла вниз от верхнего полюса левой почки. Длина ее составила 33 мм.

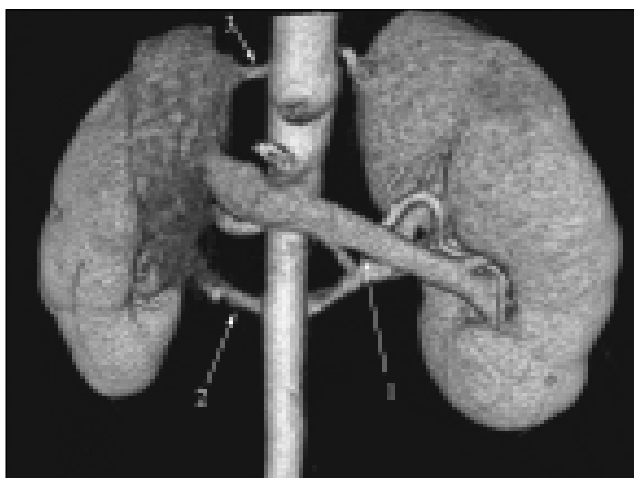


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма сосудов почки (мужчина, 74 года): 1 – почечная вена; 2, 3 – множественные вены почки. Ретроаортальный ход сосудов

Следующие варианты составили вторую группу, где добавочная вена впадала в нижнюю полую вену выше уровня основного ствола, но она шла из ворот почки. Она направлялась медиально вверх, перекрещивая спереди основную почечную вену. Диаметр ее составил $5,52 \pm 0,11$ мм, длина – 45 мм. Вена выходила из синуса почки в нижней части ворот.

Третью группу составили почки с добавочными венами, которые выходили из нижнего полюсов почек и впадали ниже уровня основной почечной вены. При этом диаметр добавочных вен был в 1,5–2 раза меньше диаметра основной. Длина добавочных вен варьировала от 55 до 65 мм (рис. 1). Добавочные вены впадали в нижнюю полую вену, как правило, под тупым углом (от 95° до 110°). В других случаях, как добавочная, так и основная почечные вены проходили спереди от брюшной части аорты. На участке от наружного края аорты до почечных ворот обе вены проходили выше и кпереди от почечной артерии. Основная вена в 6,0 мм до плоскости, касательной медиального края, образуется из вентральной и дорсальной ветви, а добавочная выходила из синуса спереди от лоханки.

Четвертую группу составили варианты с добавочными венами от нижнего полюса почки. Обращают на себя внимание особенности топографии почек, основных и добавочных вен на препаратах данной подгруппы. Так, на одном из вариантов основная почечная вена проходит спереди от брюшной части аорты, а затем находится выше и кпереди от почечной артерии. Место образования правой почечной вены из дорсальной и вентральной ветвей располагалось у правого края нижней полой вены. Добавочная вена выходила из нижнего полюса правой почки.

Таким образом, во всех вариантах данной группы наличие добавочной вены от нижнего полюса почки сочеталось с какими-либо особенностями топографии почки или ее сосудов. Это заставляет предполагать генетическую обусловленность появления добавочных вен почки. Все это создает большие трудности в интерпретации ангиограмм, особенно при наличии добавочных сосудов и их отношений с чашечно-лоханочной системой.

Следующую группу составили так называемые прободающие вены. По материалам исследования прободающие вены встретились в 4,23% случаев. Прободающими считались те вены, которые выходили в паренхимы почки вне ее ворот и впадали либо в почечную вену, либо в ветви первого порядка (рис. 2). Прободающие вены были обнаружены на 8 правых и 6 левых почках. В 5 вариантах прободающая ветвь впадала либо в переднюю, либо в заднюю ветвь почечной вены. Особенностью рассматриваемых вариантов являлась относительная приближенность места образования почечной вены из ветвей первого порядка. Вследствие этого длина почечной вены составляла справа 28 мм, слева – 65 мм. Прободающие ветви в этих группах впадали в переднюю ветвь почечной вены. Прободающие венозные стволы имели диаметр $6,14 \pm 0,02$ мм

и выходили из паренхимы медиального края верхнего полюса почки.

Варианты с множественными венами почки мы встретили примерно 2% случаев. Данная подгруппа составила 6 вариантов, из них 4 были право- и 2 левосторонние множественные вены почек (3 мужских и 3 женских препарата). Анализируя эти препараты, необходимо отметить, что на трех из них формирование почечной вены происходило на уровне верхнего края второго поясничного позвонка. Диаметр почечной вены варьировал от $10,33 \pm 1,03$ мм до $14,11 \pm 1,11$ мм. На данных вариантах вблизи ворот почки в почечную вену впадала прободающая ветвь, из медиального края верхнего полюса почки. На каждом из перечисленных вариантов наблюдалось по 2 добавочной вене, топография которых была различна. Так, на одной из почек добавочная вена впадала в нижнюю полую вену на 7,0 мм выше основной. Ее диаметр составил $6,14 \pm 0,01$ мм, длина – 39 мм. Вторая добавочная вена впадала на одном уровне с основной почечной веной. Диаметр был равен $6,43 \pm 1,01$ мм, длина – 54 мм.

В следующем варианте также наблюдались две добавочные вены. Одна из них впадала выше, а другая ниже основной почечной вены (рис. 2). Верхняя ветвь впадала на 45 мм выше основной. Ее диаметр был равен $4,31 \pm 0,01$ мм, длина – 53 мм. Эта вена имела горизонтальное направление и ретроаортальный ход, пересекая на середине брюшную аорту. Она выходила из верхнего полюса почки.

Другая добавочная вена впадала в полую вену на 35 мм ниже основной. Ее диаметр составил $6,41 \pm 1,01$ мм, длина – 75 мм. Образуя дугу, обращенную выпуклостью вниз, вена выходила из верхнего угла почечных ворот. На одной из почек обе добавочные вены впадали в нижнюю полую вену ниже основной почечной вены на 25 и 35 мм. Обе вены имели диаметр $6,32 \pm 0,02$ мм и длину 45 и 50 мм. Они отличались относительно прямолинейным ходом и проходили спереди от аорты и выходили из медиальной поверхности нижнего полюса почки на расстоянии 5,0 мм одна от другой.

Таким образом, исследования показывают, что добавочные почечные вены встречаются очень редко и топография их весьма вариабельна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошечкина, Н. А. Сосудистая инвазия бассейна нижней полой вены у детей с нефробластомой: лечение и прогноз / Н. А. Ко-

шечкина, Ю. В. Пашков // Детская онкология. – 2006. – № 2–3. – С. 34–46.

2. Клиническое значение вариантной анатомии левых надпочечников и яичковой вен / И. А. Ибатуллин [и др.] // Казанский мед. журн. – 1991. – Т. 72. – № 6. – С. 50–53.

3. Лопаткин, Н. А. Аномалии почечных вен и гидронефроз / Н. А. Лопаткин // Урология и нефрология. – 1980. – С. 31–34.

4. Трансплантология: руководство / под ред. акад. В. А. Шумакова. – М.: Медицина; Тула: Репроникс Лтд., 1995. – С. 36–47.

5. Шаршаткин, А. В. Выбор донора и почки для нефрэктомии при родственной трансплантации / А. В. Шаршаткин, А. И. Аристов // Вестник трансплантол. и искусственных органов. – 2002. – № 3. – С. 72.

6. Living-related kidney transplantation the preferred solution for organ shortage in Russia / G. Moisiuk Yan [et al] // Transplant Int. – 2007. – Vol. 20. – Suppl. 2. – P. 201.

7. Yoshinada, K. An anatomical study of the retroaortic left renal vein. / K. Yoshinada, K. Kawai, K. Kodama // Okajimas Folia Anat. Jpn. – 2000. – № 77 (2–3). – P. 47–52.

РЕЗЮМЕ

Э. С. Кафаров, А. В. Стабредов

Варианты и аномалии венозной системы почки человека

Для исследования вариантной анатомии венозной системы почки человека были использованы мультиспиральные компьютерные томограммы 118 больных, полученные на компьютерном спиральном томографе «BRILLIANCE 40» (Москва). Определяли ход и характер ветвей венозной системы почки, различные варианты и аномалии впадения ветвей в кавальную систему. Исследования показали, что добавочные сосуды почки встречаются в 11% случаев от общего числа всех исследованных почек. Добавочные почечные вены мы встретили с обеих сторон одинаково как у мужчин (8,4% справа, 7,3% слева), так и у женщин (справа – 8,2%, слева – 7,4%).

Ключевые слова: почки, вены, аномалии.

SUMMARY

E. S. Kafarov, A. V. Stabredov

Variations and anomalies in the renal venous system in humans

To study variation anatomy of the renal venous system in people the multispiral computer tomographic images of 118 patients were taken on the helix CT machine «BRILLIANCE 40». The course and the character of the branches of the renal venous system, as well as their anomalies in entering the caval system were studied as well. Supplementary (additional) blood vessels were found in 11% of the cases. Additional kidney veins on both sides were found in men (8.4% on the right and 7.3% on the left) and in women (8.2% on the right side and 7.4 on the left).

Key words: kidneys, veins, anomalies.

© Э. В. Туманов, К. Н. Романович, В. В. Колкутин, 2012 г.
УДК 616.33-005.1-02:612.181:616-001.18/19

**Э. В. Туманов, К. Н. Романович,
В. В. Колкутин**

О РОЛИ СОСУДИСТОГО НЕКРОЗА В РАЗВИТИИ ГЕМОРАГИЙ В СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА ПРИ ПЕРЕОХЛАЖДЕНИИ

Гомельский инженерный институт, Беларусь; Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь; Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Министерства обороны РФ, Москва

Геморрагии в слизистую оболочку желудка при переохлаждении, или пятна Вишневого (ПВ), являются одним из ведущих секционных признаков, используемых судебными медиками различных стран для диагностики смерти от переохлаждения.

Однако если сам С. М. Вишневецкий описывал открытый признак как множественные геморрагии в стенке желудка, то в настоящее время единства в патогистологической трактовке ПВ нет.

Ю. И. Пиголкин с др. (2002) описывают ПВ как диапедезные кровоизлияния (при целостности стенки капилляра), образующиеся в результате очаговых некрозов слизистой оболочки желудка.

Н. Д. Асмолова и др. (2008) считают эти изменения эрозиями, которые в последующем пропитываются эритроцитами в местах расположения некротизированной ткани.

М. Takada et al. (1991), а также М. S. Birchmeyer и Е. К. Mitchell (1989) определяют ПВ как острые язвы желудка, развивающиеся в виде реакции на гипотермию [2, 11, 16, 17, 19, 21].

Альтернативную точку зрения о патогенезе ПВ предложили М. Tsokos et al. (2006), определившие, что ПВ представляют собой кровоизлияние в желудочные железы, а характерная темно-коричневая окраска ПВ появляется в посмертном периоде при аутолизе эритроцитов, когда под действием желудочного сока образуется солянокислый гематин. Поскольку эти авторы не нашли при гистологическом исследовании ПВ признаков воспаления и выпадения фибрина, они пришли к выводу о том, что ПВ не являются истинными эрозиями либо язвами слизистой оболочки желудка в привычном патологоанатомическом смысле, а представляют собой некий «эпифеномен», появляющийся в агональном периоде смертельной гипотермии [20, 22].

Мнение М. Tsokos et al. (2006) о наличии кровоизлияний в желудочные железы при фатальной гипотермии оспаривают австралийские исследователи С. Lim и J. Duflo (2008). Применяя для гистологического исследования слизистой оболочки желудка при гибели от переохлаждения

окраску по Перлсу, авторы не получили специфического окрашивания, обнаружив в препаратах лишь материал черно-коричневого оттенка [19].

Многие исследователи описывают ПВ как обусловленные гипотермией клиновидные некрозы слизистой оболочки желудка. Согласно этой точке зрения, образование некрозов слизистой оболочки желудка при переохлаждении тесно связано с развитием ишемии определенного участка, границами которого является область разветвления соответствующего кровеносного сосуда. Подтверждением этому, по мнению авторов, служит клиновидная форма, или, иначе, инфарктообразный вид некрозов. Одним из первых это мнение было высказано знаменитым немецким судебным медиком F. Buchner (1943), а затем поддержано рядом других авторов [4, 6, 12, 14, 18].

Теорию «некротического образования» ПВ как обусловленного спазмом питающих сосудов также развивают и А. В. Пермяков и др. (2003). Основываясь на данных, полученных В. А. Осьминкиным и И. Ю. Семёновой [8, 9], авторы представляют механизм формирования ПВ как стадийный процесс, начинающийся спазмом артерий и артериол желудка. В терминальной фазе этот процесс приводит к некрозу по периферии сосудистых сплетений и формированию конусовидного кровоизлияния, с последующим изменением его окраски под действием желудочного сока.

В случае выживания человека после переохлаждения, согласно А. В. Пермякову и др. (2003), процессы регенерации слизистой желудка в регионе ПВ заканчиваются образованием мелкоочагового склероза.

Резюмируя изложенное, можно отметить, что, несмотря на более чем вековой период, прошедший с момента открытия С. М. Вишневецкого (1895), патогенез холодового повреждения слизистой желудка остается во многом неясным, что затрудняет как понимание механизма повреждения слизистой желудка, так и их судебно-медицинскую диагностику и трактовку.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проведен на 30 беспородных белых крысах (самцах и самках) массой 250 ± 25 г. До начала эксперимента животных содержали в стандартных условиях вивария ($21 \pm 1^\circ\text{C}$; 12-часовое искусственное освещение; свободный доступ к воде и пище). Эксперименты проводились с учетом положений, изложенных в Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH publ. № 93–23, revised 1985).

За сутки до начала опытов крыс прекращали кормить, доступ к воде не ограничивали. Перед началом опытов всех крыс разделили на 3 группы по 10 особей в каждой. Соотношение животных по половому признаку в каждой группе составило 1:1.

Крыс 1-й и 2-й групп подвергали действию холода при температуре -12°C в условиях, не ограничивающих свободы движений. Продолжительность экспозиции холода составила 6 и 8 часов соответственно. 3-я группа крыс

служила контролем и холодной экспозиции не подвергалась.

По окончании времени холодной экспозиции эвтаназию крыс проводили путем декапитации. После этого вскрывали брюшную и грудную полости, перевязывали кардиальный отдел пищевода и восходящий отдел двенадцатиперстной кишки, извлекали желудок, вскрывали его по большой кривизне, а затем расправляли на куске белого картона и фиксировали к нему лигатурами. В ходе дальнейшего визуального исследования отмечали локализацию и общую плотность распределения ПВ на слизистой оболочке желудка, после чего препараты помещали в 10%-й раствор нейтрального формалина, а затем по стандартной методике изготавливали гистологические препараты толщиной 4–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК с альциановым синим при pH = 2,5 и по MSB [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех проведенных исследованиях признаков ишемических (клиновидных) некрозов слизистой оболочки желудка выявлено не было. Отмеченное явление можно объяснить исходя из особенностей гистоархитектоники сосудистой сети стенок желудка и механизма развития клиновидных некрозов.

Клиновидный инфаркт (сосудистый, или, иначе, ишемический некроз) типичен для органов с магистральным типом ветвления артерий и представляет собой крайнюю степень выраженности ишемии [13].

В то же время известно, что в стенке желудка млекопитающих (независимо от их размеров) отсутствует магистральный тип кровоснабжения. Кровоснабжение слизистой оболочки желудка осуществляется из артериального сплетения подслизистой основы, в котором берут начало артериолы, питающие сеть капилляров, окружающих каждую железу. Отток крови осуществляется по венам, и далее в венозные сплетения подслизистой основы. Микроциркуляторное русло стенки желудка представляет собой целостную анатомическую конструкцию, включающую образованные многочисленными капиллярами и пространственно ориентированные крупно- и мелкопетлистые сосудистые сети, среди которых основным микрососудистым коллектором является подслизистое сплетение. Крупно- и мелкоячеистые сети структурно и функционально связаны между собой системой многочисленных прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул [23].

Отмеченные особенности кровоснабжения стенок желудка однозначно исключают возможность формирования в его стенках клиновидных инфарктов, в том числе в слизистом слое. По этой причине применение терминов «клиновидные некрозы» (или «ишемические некрозы») в описании патогенеза ПВ следует считать некорректным.

С повышением продолжительности холодной экспозиции отмечено увеличение полнокровия капилляров

фундальных желез. По истечению определенного интервала времени (в эксперименте он составил около 4 часов) происходило перерастяжение капилляров с последующим их разрывом и излитием крови. Фиксация излившейся из капилляров крови на поверхности слизистой оболочки желудка происходило благодаря появлению слоя фибрина, выпадающего на поверхности места острого повреждения слизистой оболочки желудка.

Известно, что образование подобной «фибриновой шапочки» на фовеолярном эпителии начинается уже в течение первых 15–30 минут после возникновения повреждения слизистой оболочки желудка [1, 15].

Так как процесс формирования ПВ продолжается в течение всего периода действия холодной экспозиции, то и степень зрелости фибрина, покрывающего различные участки повреждений, зависит от сроков их формирования. На фоне прогрессирующего отека слизистой оболочки происходит раздвигание стенок желудочных ямок, что в микропрепаратах проявляется их углублением и расширением, начинающимся в области устьев желез. Раздвиганию стенок желудочных желез способствует также истекшая из капилляров кровь, которая постепенно опускается между желудочными трубками, заполняя желудочные ямки вплоть до желез.

Отмеченная последовательность патологического процесса приводит к формированию кровоизлияний в слизистую оболочку желудка клиновидной формы.

При гистологическом исследовании отмечено небольшое количество ШИК-позитивного материала в защитной слизи желудков крыс контрольной группы, что можно объяснить действием содержащейся в желудочном соке соляной кислоты на мукополисахариды желудочной слизи [1, 3].

В группах крыс, подвергшихся переохлаждению, по мере увеличения времени холодной экспозиции наблюдалось большее (по сравнению с контрольной группой) содержание ШИК-позитивного материала в слизистой оболочке желудка. ШИК-позитивный материал покрывал верхушки желез, а также шеечную часть и добавочные клетки тела фундальных желез. Увеличение содержания ШИК-позитивного материала в желудочных ямках и железах, вплоть до подслизистой основы, при общем переохлаждении свидетельствует о повышенной выработке и накоплении кислых продуктов в слизистой оболочке желудка [7].

Данный факт (с учетом универсальных биохимических реакций, развивающихся в организме при общей гипотермии) может быть интерпретирован следующим образом. Развитие окислительного стресса, обусловленного гипотермией, приводит к функциональной блокаде тканевого дыхания. Дестабилизация клеточных мембран ведет к увеличению роста их ионной проницаемости у митохондрий и гибели последних. Соразмерно этому снижается ресинтез АТФ и развивается тяжелое гипоэнергетическое состояние, что в совокупности с истощением карбонатного буфера защитной слизи и разрушением мукополисахаридов приводит к разрушению слизистого слоя.

На фоне прогрессирующего дефицита АТФ развивается блокада H^+/K^+ АТФазы обкладочных клеток, что ведет к развитию внутриклеточного ацидоза в последних [23]. Прогрессирование ацидоза и нарушение целостности клеточных мембран обкладочных клеток приводит к накоплению протонов водорода в просвете желудочных желез. Это в совокупности с действием соляной кислоты влечет за собой окисление мукополисахаридов в добавочных мукоцитах и защитной слизи слизистой оболочки желудка. Отмеченные обстоятельства объясняют динамику накопления ШИК-позитивного материала в желудочных ямках, шеечной части и добавочных клетках тела фундальных желез слизистой оболочки желудка.

ВЫВОДЫ

1. Представление о ПВ как об участках сосудистого ишемического некроза слизистой оболочки желудка является некорректным и приводит к ошибочному пониманию механизма их образования.

2. Формирование кровоизлияний в слизистую оболочку желудка при переохлаждении обусловлено расхождением стенок желудочных ямок с заполнением формирующихся клиновидных пространств кровью из аррозированных капилляров.

3. Фиксация излившейся из капилляров крови на поверхности слизистой желудка осуществляется слоем фибрина, выпадающего на поверхности ПВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин [и др.]. – М.: Триада-Х, 1998. – 482 с.
2. Асмолова, Н. Д. Патоморфология переохлаждения организма и смерти от общей холодовой травмы / Н. Д. Асмолова, Р. А. Назарова, В. А. Зазулин // Актуальные вопросы судебно-мед. экспертизы трупа // Сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию СПбГУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (5–6 июня 2008 г.). – СПб., 2008. – С. 253–259.
3. Афанасьев, С. А. Гистоморфологическая диагностика смерти от переохлаждения / С. А. Афанасьев, Т. П. Южакова // Актуальные вопросы судебной мед. и экспертной практики. Вып. 12. Ч. 1. – Новосибирск; Красноярск, 2007. – 258 с.
4. Десятков, В. П. К вопросу о патогенезе пятен Вишневого / В. П. Десятков, Ю. А. Шамарин // Проблемы криминалистики и судебной экспертизы. – Алма-Ата, 1965. – С. 318–320.
5. Десятков, В. П. Смерть от переохлаждения организма / В. П. Десятков. – Томск: Том. Ун-т, 1977. – 128 с.
6. Касьянов, М. И. Очерки судебно-медицинской гистологии / М. И. Касьянов. – М., Медгиз, 1954. – 142 с.
7. Меркулов, Г. А. Курс патологической гистологии / Г. А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
8. Осминкин, В. А. Судебно-медицинская оценка гистоморфологических критериев смерти от переохлаждения / В. А. Осминкин, И. Ю. Семенова // Современные вопросы судебной мед. и экспертной практики. Вып. 7. – Ижевск, 1994. – С. 60–63.
9. Осминкин, В. А. Некоторые аспекты судебно-медицинской диагностики смерти от переохлаждения / В. А. Осминкин, И. Ю. Семенова // Современные вопросы судебной мед. и экспертной практики. Вып. 7. – Ижевск, 1994. – С. 63–67.
10. Пермяков, А. В. Судебно-медицинская гистология: рук-во для врачей / А. В. Пермяков, В. И. Витер, Н. И. Неволин. – Ижевск; Екатеринбург: Экспертиза, 2003. – С. 67–72.
11. Пиголкин, Ю. И. Судебная медицина: учебник / Ю. И. Пиголкин [и др.]. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 360 с.
12. Плющева, Т. В. К патогенезу пятен Вишневого при смерти от переохлаждения / Т. В. Плющева, В. И. Алисиевич // Судебно-мед. экспертиза. – 2000. – № 1. – С. 18–22.
13. Струков, А. И. Патологическая анатомия / А. И. Струков, В. В. Серов. – М.: Медицина, 1995. – 664 с.
14. Шамарин, Ю. А. К вопросу о патогенезе пятен Вишневого / Ю. А. Шамарин // Проблемы теории и практики судебной мед. – Томск, 1991. – С. 30–32.
15. Allen, A. Gastric duodenal mucus bicarbonate barrier protection against acid and pepsin / A. Allen [et al] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2005. – Vol. 288. – № 8. – P. 1–19.
16. Birchmeyer, M. S. Wischnewski revisited. The diagnostic value of gastric mucosal ulcers in hypothermic deaths / M. S. Birchmeyer, E. K. Mitchell // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 1989. – Vol. 10. – № 1. – P. 28–30.
17. Buchta, M. Das Hammerexamen: Repetitorium für den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung / M. Buchta [et al]. – Elsevier (Urban & Fischer), 2008. – 604 s.
18. Buchner, F. Die Pathologie der Unterkühlung / F. Buchner // Klein. Wochenschr. – 1943. – Bd. 22. – S. 89–92.
19. Lim, C. Hypothermia fatalities in a temperate climate: Sydney, Australia / C. Lim, J. Duffou // Pathology. – 2008. – Vol. 40. – № 1. – P. 46–51.
20. Spherhake, J. P. Histomorphology of Wischnewsky's spots: A Contribution to the Forensic Histopathology of Fatal Hypothermia / J. P. Spherhake [et al] // Hypothermia. Clinical, Pathomorphological and Forensic Features. Hypothermie. Klinische, pathomorphologische und forensische Aspekte. Research in Legal Medicine. Vol. 31 / M. Oehmichen, K. S. Saternus. – Lubeck, Schmidt-Romhild, 2004. – P. 211–220.
21. Takada, M. Wischnewsky's gastric lesions in accidental hypothermia / M. Takada [et al] // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 1991. – Vol. 12. – № 4. – P. 300–305.
22. Tsokos, M. Histological and Immunohistochemical Study of Wischnewsky Spots in Fatal Hypothermia / M. Tsokos [et al] // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 2006. – Vol. 27. – № 1. – P. 70–74.
23. Yamada, T. Textbook of Gastroenterology / T. Yamada [et al]; eds by T. Yamada. – Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995. – 299 p.

РЕЗЮМЕ

Э. В. Туманов, К. Н. Романович, В. В. Колкутин
О роли сосудистого некроза в развитии геморрагий в слизистую оболочку желудка при переохлаждении

С целью изучения механизма геморрагий в слизистую оболочку желудка при общем переохлаждении организма проведено экспериментальное моделирование гипотермии. Отмечено, что представление пятен Вишневого (ПВ) как участков сосудистого ишемического некроза слизистой оболочки желудка является некорректным и приводит к ошибочному пониманию механизма их образования. Формирование кровоизлияний в слизистую оболочку желудка при переохлаждении обусловлено расхождением стенок желудочных ямок с заполнением формирующихся клиновидных пространств кровью из аррозированных капилляров. Фиксация излившейся из капилляров крови на поверхности слизистой желудка осуществляется слоем фибрина, выпадающего на поверхности ПВ.

Ключевые слова: геморрагия, сосудистый некроз, переохлаждение.

SUMMARY

E. V. Tumanov, K. N. Romanovich, V. V. Kolkutin

The role of vascular necrosis in development of hemorrhages in the stomach mucous coat in hypothermia

Experimental modeling of hypothermia was carried out on the rats to study the mechanism of hemorrhage in the mucous coat of the stomach in general supercooling. Representation of Wischnewsky's spots as vascular ischemic necrosis areas of the stomach mucous coat was found to be incorrect and to lead to erroneous understanding of

the mechanism of their formation. Formation of hemorrhages in the stomach mucous coat in hypothermia is caused by divergence of the walls of the gastric pits and by filling of the formed wedge-shaped spaces with blood from damaged capillaries. The blood from the capillaries on the surface of the mucous coat of the stomach is fixed by a layer of the fibrin on the surface of Wischnewsky's spots.

Key words: hemorrhages, vascular necrosis, hypothermia.

© Е. Ю. Калинина, О. Д. Ягмуров, 2012 г.
УДК 614.824-036.88:616.612]:61.001.57

Е. Ю. Калинина, О. Д. Ягмуров

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ И ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК И ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО СМЕРТЕЛЬНОГО ОТРАВЛЕНИЯ БЫТОВЫМ ГАЗОМ

Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; кафедра судебной медицины и правоповедения Оренбургской государственной медицинской академии

ВВЕДЕНИЕ

Применение бытового газа весьма разнообразно. Благодаря большой теплотворной способности он широко применяется в качестве топлива как в быту, так и в промышленности, также служит исходным сырьем для получения формальдегида, метилового спирта и различных синтетических продуктов.

Интерес к изучению влияния бытового газа на человека в силу распространенности самого вещества и возрастания количества острых отравлений при попадании в организм является весьма закономерным.

Клинические проявления отравлений бытовым газом очень разнообразны. В первую очередь, это различные расстройства со стороны ЦНС – головная боль, головокружение, ощущение тошноты при этом, потеря сознания [1, 4]. Кроме этого, отмечаются выраженные изменения со стороны системы кровообращения [2].

Было установлено, что при вдыхании бытового газа возникают значительные изменения в слизистой оболочке дыхательных путей – дистрофические, атрофические, гиперпластические процессы, сопровождающиеся воспалительными проявлениями [3].

Хотя сами по себе компоненты бытового газа – пропан, бутан, этан, метан – выделяются как менее токсичные [5], некоторые исследователи отмечают нарушение активности аденозинтрифосфатаз [6].

Целью настоящей работы явилось изучение гистологических и гистохимических изменений печени и почек при моделировании отравлений бытовым газом в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для создания экспериментальной модели острого смертельного отравления бытовым газом использовались 240 крыс-самцов. В качестве отравляющего вещества использовался бытовой газ из 5-литровых баллонов ГОСТа 15860-84 для газовых плит, который через редуктор под низким давлением подавался в затравочную камеру в течение 10–15 минут. Контрольные животные (n=50) находились в обычной воздушной среде.

Для гистологического и гистохимического исследований забирались кусочки печени и почек размером 0,5×0,5 см.

Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксинном по ван Гизону и фуксистином на эластические волокна. Для постановки гистохимических реакций приготавливали 10-мкм-е криостатные срезы. Определяли активность НАД-Н₂-дегидрогеназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Активность ферментов оценивалась количественным цитоспектрофотометрическим способом в перинуклеарных участках цитоплазмы клеток нефротелия. На каждом препарате проводилось измерение активности 50 точек.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statgraph. Сравнение средних проводили с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании печени и почек экспериментальных животных отмечались патогистологические изменения, выраженные в нарушении кровообращения и некробиотических изменениях клеток.

Нарушения кровообращения в ткани печени преимущественно проявились в виде полнокровия, особенно центральной части долек, редких мелких кровоизлияний, отека межбалочных пространств. Кроме того, встречались участки малокровия печеночной ткани в области спазмированных междольковых артерий.

Некробиотические процессы в гепатоцитах характеризовались, прежде всего, дистрофией, как белково-

го характера, так и жирового, от пылевидного до крупнокапельного ожирения отдельных групп клеток. Поражались не только цитоплазма гепатоцитов, но и их ядра. Они становились полиморфными, гиперхромными. Часть ядер, особенно в погибающих гепатоцитах, становились пикнотичными с развитием их рексиса и лизиса.

При микроскопическом исследовании почек экспериментальных животных отмечалось значительное увеличение кровенаполнения сосудистых клубочков коркового слоя и расширение сосудистой сети мозгового вещества почек. Со стороны канальцевого аппарата почки также наблюдались выраженные изменения, проявляющиеся в виде белковой дистрофии различной степени и стадии. При этом мозаичность, характерная для дистрофии, наблюдалась в эпителии не только проксимальных, но и дистальных канальцев. В некоторых случаях дистрофия эпителия канальцев носила выраженный характер и сопровождалась альтерацией апикальных отделов цитоплазмы клеток. Местами мутное набухание клеток было представлено вакуольной и баллонной дистрофией, которая в эпителии извитых канальцев сопровождалась разрушением внутриклеточных структур, некрозом ядер и десквамацией эпителия в просвет трубочек. В таких участках выявлялся туболорексис, отек и мелкоочаговые кровоизлияния межканальцевой интерстициальной ткани. При этом периваскулярные кровоизлияния сопровождалась явлениями отека и разволокнения околотубулярных пространств.

Гистохимическое исследование печени и почек экспериментальных животных позволило обнаружить существенные изменения метаболизма клеток, которые характеризовались нарушением энергетического обмена тканевого дыхания и транспортных процессов. Гистоэнзимологический анализ показал, что при токсическом воздействии газа в проксимальных и дистальных канальцах почек отмечалось достоверное снижение активности ЛДГ по сравнению с контролем. Активность СДГ, напротив, повышалась. Активность НАД-Н₂-дегидрогеназы увеличивается по сравнению с активностью данного фермента в группе контрольных животных. Отравление газом вызывало повышение активности ЩФ по сравнению с активностью фермента, зарегистрированной у контрольной группы крыс. Гистоэнзимологические изменения гепатоцитов выглядели несколько иначе. Обнаружено довольно значительное повышение активности фермента лактатдегидрогеназы на фоне снижения количества СДГ, что четко свидетельствовало об активации анаэробного гликолиза в печени, являющейся органом детоксикации.

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных микроскопических изменений в гистогематическом барьере печени и почек, вызванных воздействием бытового газа. При этом быстро развивающиеся процессы деструкции различных структур органов полиморфны и имеют мозаичный характер. Изменения ферментных систем подтверждают влияние токсина не только

на митохондриальные, но и на цитоплазматические окислительно-восстановительные процессы печени и почек, связанные с циклом Кребса, и системой анаэробного гликолиза. При этом если учитывать, что цикл Кребса через фумаровую кислоту связан с циклом синтеза мочевины, можно предположить, что повышение активности ЛДГ в печени носит компенсаторный характер. Энергообеспечение транспортных процессов при этих условиях может идти по другому пути утилизации глюкозы, а именно – по пути гликолиза, ключевым ферментом которого является ЛДГ. Увеличение активности СДГ в клетках канальцевого эпителия почек свидетельствует об активации существующих обменных процессов, способствующих скорейшему выведению токсических продуктов из организма.

Обнаруженная нами активация НАД-Н₂-дегидрогеназы может свидетельствовать об увеличении энергетических потребностей клеток, направленных в условиях токсического воздействия на осуществление процессов синтеза веществ. Однако повышение ее активности может отражать и мозаичность повреждения, особенно при повышении транспорта через апикальные мембраны канальцев, маркируемого ферментом ЩФ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что интоксикация газом и его метаболитами вызывает глубокие структурно-метаболические поражения печени и почек, способные в дальнейшем приводить к развитию хронической печеночной и почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бучин, В. Н. Особенности формирования и клиническая структура начальных форм пограничных нервно-психических расстройств у работников крупного газоперерабатывающего производства / В. Н. Бучин, С. Б. Селезнев // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Экология и здоровье». Ч. II. – Пенза, 1993. – С. 70–71.
2. Гилев, В. Г. К патоморфологии хронической интоксикации крекинг-газом (экспериментальное исследование) / В. Г. Гилев. – Уфа, 1971. – 32 с.
3. Могоиш, Г. Острые отравления. Диагноз и лечение / Г. Могоиш. – Бухарест: Мед. изд-во, 1984. – 580 с.
4. Сетко, Н. П. Гигиена труда при переработке сероводородсодержащего природного газоконденсата и особенности его биологического действия на организм: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. П. Сетко. – М., 1990. – 45 с.
5. Томилин, В. В. О значении некоторых лечебных мероприятий для судебно-медицинской экспертизы острых отравлений этиленгликолем / В. В. Томилин, Р. В. Бережной, С. Н. Сергеев // Судебно-мед. экспертиза. – 1980. – № 3. – С. 51–53.
6. Kandas, J. Exposure to hydrogen sulfide, mercaptans and sulfur dioxide in pulp industry / J. Kandas, P. Jappinen, H. Sovolainen // Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. – 1984. – Vol. 45. – № 12. – P. 787–790.

РЕЗЮМЕ

Е. Ю. Калинина, О. Д. Ягмуров

Функциональная морфология проксимальных и дистальных канальцев почек и гепатоцитов при моделировании острого смертельного отравления бытовым газом

В процессе проведенных исследований установлено, что интоксикация бытовым газом и его метаболитами вызывает тяжелое необратимое поражение почек и печени, сопровождающееся декомпенсированным ацидозом с достоверным снижением активности ЛДГ в клетках канальцевого эпителия и повышением уровня активности данного фермента в клетках печени, увеличением показателя энергетического обеспечения НАД-Н₂-дегидрогеназы. Эти глубокие структурно-метаболические изменения печени и почек являются специфическими признаками токсического поражения бытовым газом, способными в дальнейшем приводить к развитию хронической печеночной и почечной недостаточности.

Ключевые слова: отравление, бытовой газ, печень, почки.

SUMMARY

E. Y. Kalinina, O. D. Yagmurov

Functional morphology of the proximal and distal channels of the kidneys and of the liver in modeling of acute domestic gas poisoning

The work is dedicated to the study of histological and histochemical liver and kidneys changes on the model of domestic gas poisoning during the experiment. In the process of investigations carried out, it has been found that gas intoxication and intoxication by its metabolites causes deep structural and metabolic liver and kidneys damages leading to the development of chronic liver and kidneys decompensation.

Key words: domestic gas poisoning, liver, kidneys.

© О. В. Долгих, Д. Г. Дианова, А. М. Гугович, 2012 г.
УДК 547.56:612.014:577.7

**О. В. Долгих, Д. Г. Дианова,
А. М. Гугович**

АПОПТОЗ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПОЗИЦИИ ФЕНОЛАМИ

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения, г. Пермь

Важнейшей задачей медицины труда в настоящее время является оптимизация профессионального здоровья с целью сохранения трудового потенциала страны. Техногенные химические загрязнители производственной среды являются приоритетными факторами риска для здоровья работающего населения [2]. Химический фактор является причиной снижения как специфического, так и неспецифического иммунитета, что приводит к развитию патологического процесса и росту заболеваемости населения [3].

Очевидно, индуцирующее влияние неблагоприятных техногенных химических факторов производственной среды на организм человека диктует необходимость углубленного изучения состояния иммунологического здоровья работающего населения для своевременной диагностики и проведения адекватных, обоснованных лечебно-профилактических мероприятий.

Цель работы – оценка особенностей апоптоза у изолированных в условиях экспозиции фенолами.

Всего, включая группу контроля, обследованы 128 человек. В основную группу вошли 90 человек, имеющих рабочую специальность «изолировщик». Уровень фенола в воздухе рабочей зоны производственных помещений составил 1,4 мг/м³, что превышает ПДК (предельно допустимую концентрацию) (0,3 мг/м³). В соответствии с Р 2.2.2006-05, класс условий труда (КУТ) изолировщиков по фактору «Фенол в воздухе рабочей зоны» относится к классу 3.2. Возраст обследуемых основной группы – от

21 до 56 лет (средний возраст – 39,1±5,2 года); мужчин – 59 (69,5%), женщин – 31 (30,5%). Исследование проведено с учетом рабочего стажа на производстве (средний стаж – 7,8±1,8 года). Контрольную группу составили 39 человек в возрасте от 20 до 54 лет (средний возраст – 39,83±±2,90 года), мужчин – 20 (51%), женщин – 19 (49%), не имеющих контакта с производственными вредностями (служащие Налоговой инспекции).

Определение органических соединений (фенол, о-крезол, м-крезол, п-крезол) в биосредах (кровь) выполнялось на капиллярном газовом хроматографе «Кристалл 2000» (Россия) (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) в соответствии с МУК 4.1.2102-4.1.2116-06.

Фенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы *Becton Dickinson* (BD, USA) с использованием универсальной программы CellQuestPro (BD, USA). Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺(NKT), CD4⁺CD25⁺, CD4⁺CD25⁺127) проводили методом мембранной иммуофлюоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител (МКАТ) к мембранным CD-рецепторам (BD, USA; *Becton Coulter BC*, USA). Для определения уровня экспрессии рецептора к фактору некроза опухоли-α 1-го типа (ФНОα, TNFR1 – tumor necrosis factor receptor I) использовали цитофлюориметрический метод, основанный на взаимодействии соответствующих моноклональных антител с мембранным рецептором к TNFα на лимфоцитах. Клетки (1(10⁶ клеток/мл) отмывали фосфатно-солевым буфером (рН=7,2) (PBS) и окрашивали стандартными МКАТ к рецептору TNFR1, мечеными PE (*Phycoerythrin*) (BC, USA) согласно протоколу фирмы-производителя. Содержание лимфоцитов, флюоресцирующих на FL2-канале (568–590 нм), анализировали с помощью проточного цитофлюориметра FACSCalibur (BD, USA). Регистрацию апоптоза лимфоцитов проводили методом, основанным на определении экспрессии фосфатидилсерина с помощью аннексина V, конъюгированного с FITC (Annexin V-FITC) (BD, USA). После отмывания клетки (1×10⁶ клеток/мл) ресуспендировали в рабочем растворе буфера для окрашивания и инкубировали

Т а б л и ц а 1
Уровень низкомолекулярных химических соединений в крови обследуемых

Показатель	Контрольная группа (n=39), М ± m	Основная группа (n=58), М ± m
Фенол, мг/л	0,0531 ± 0,002	0,0710 ± 0,016
о-крезол, мг/л	0,0	0,0005 ± 0,0003
м-крезол, мг/л	0,0	0,0062 ± 0,002*
п-крезол, мг/л	0,0	0,0010 ± 0,0007

Здесь и далее * – разница достоверна по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

с добавлением красителей. Через 15 минут их фиксировали рабочим раствором связывающего буфера и подвергали проточной цитофлюорометрии. Определение внутриклеточного маркера апоптоза – p53-протеина – проводилось с помощью МКАТ против белка p53, конъюгированные с PE. Для анализа использовалась суспензия мононуклеарных клеток периферической крови, выделенных путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина. Затем клетки, дважды отмытые в холодном фосфатно-солевом буфере, ресуспендировали в буфере для разведения клеток Cell Wash (1×10⁶ клеток/мл) и окрашивали стандартными МКАТ согласно протоколу фирмы-производителя (BC, USA). Сбор данных проводили на проточном цитометре.

Для статистической обработки результатов исследования применялись методы математической статистики с помощью программы Microsoft® Office Excel 2003 и пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft, США). Статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок (с использованием t-критерия Стьюдента), корреляционного анализа (с использованием коэффициента корреляции и коэффи-

циента детерминации). Характер статистического распределения по выборкам устанавливали по критерию согласия χ^2 . Различия между группами считали значимыми при p<0,05.

Анализ результатов показал, что в крови всех обследуемых основной группы зафиксировано статистически значимое повышение концентрации м-крезола в сравнении со значениями, зафиксированными в контрольной группе (p<0,05) (табл. 1). Крезолы (о-крезол, м-крезол, п-крезол) в биосредах группы контроля данной методикой не идентифицировались. Отмечена достоверная зависимость уровня м-крезола в крови обследуемых в зависимости от стажа работы в условиях производства (r=0,34; p<0,05).

Сравнительный анализ иммунограмм продемонстрировал, что у обследуемых работающих статистически значимо снижено относительное число CD3⁺-лимфоцитов (p<0,05) и повышено процентное содержание CD19⁺-клеток (p<0,05) в сравнении с величинами, полученными в группе контроля (табл. 2). Ряд авторов утверждают, что низкая экспрессия CD3 – общего популяционного маркера Т-лимфоцитов – является отражением дефекта Т-клеточного звена иммунитета [5]. Однако другие исследователи полагают, что снижение количества CD3⁺-антигена на иммунокомпетентных клетках – признак мобилизации иммунной системы с преобладанием молодых незрелых форм Т-лимфоцитов, еще не экспрессирующих CD3, но экспрессирующих комплексы антигенов для МНС I класса (major histocompatibility complex I) (CD8⁺) или антигенов МНС II (CD4⁺) [1]. Экспериментально доказано, что В-лимфоциты являются источником FasL (Fas-лиганд), необходимого для процесса запрограммированной гибели Т-лимфоцитов [7]. Поэтому можно полагать, что активация В-клеточного звена, фиксируемая при повышенной антигенной нагрузке, является фактором торможения иммунологической ответной реакции организма. Оценка уровня регуляторных клеток (CD4⁺ CD25⁺ 127⁻, Treg) позволила установить, что у работающих на производстве статистически значимо повышено количество Treg (по относительной и абсолютной величине) (p<0,05) в сравнении с результатами, выявленными в контрольной группе. Данная субпопуляция Т-лимфоцитов способна оказывать супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток [6]. Мишенями цитотоксичности Treg могут быть рядом расположенные CD4⁺-, CD8⁺-Т-клетки, моноциты, дендритные клетки, антигенпрезентирующие В-клетки. Будучи однажды активированными, Treg не зависят ни от природы антигена, ни от клетки, на которую они оказывают воздействие. Повышение экспрессии рецептора клеточной смерти Fas (CD95) вносит вклад в снижение количества Treg [4]. Анализ активационного профиля субпопуляций иммунокомпетентных клеток показателен для оценки остроты и выраженности ответной иммунной реакции на воздействие антигена. Оценка активационных процессов в иммунной системе продемонстрировала, что для обследуемых работающих характерен высокий (в 1,5 раза по сравнению с конт-

Т а б л и ц а 2
Характеристика показателей иммунной системы обследуемых

Показатель	Контрольная группа (n=39), М ± m	Основная группа (n=90), М ± m
CD3 ⁺ , %	73,00 ± 1,16	68,19 ± 0,67*
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,51 ± 0,07	1,48 ± 0,04
CD4 ⁺ , %	43,10 ± 0,90	41,32 ± 0,89
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,90 ± 0,05	0,89 ± 0,03
CD8 ⁺ , %	25,44 ± 0,95	24,41 ± 0,69
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,52 ± 0,03	0,53 ± 0,02
CD19 ⁺ , %	9,39 ± 0,48	11,08 ± 0,41*
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,20 ± 0,01	0,24 ± 0,01
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	14,46 ± 1,22	12,54 ± 0,51
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,30 ± 0,02	0,27 ± 0,02
CD4 ⁺ CD25 ⁺ 127 ⁻ , %	0,55 ± 0,06	0,81 ± 0,05*
CD4 ⁺ CD25 ⁺ 127 ⁻ , 10 ⁹ /л	0,01 ± 0,001	0,02 ± 0,001*
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	7,82 ± 0,39	11,33 ± 0,33*
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,16 ± 0,01	0,25 ± 0,01*
CD95 ⁺ , %	35,14 ± 1,55	31,34 ± 0,77*
CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,69 ± 0,03	0,67 ± 0,02
p53, %	3,42 ± 0,29	1,44 ± 0,11*
TNFR1 ⁺ , %	3,31 ± 0,27	1,39 ± 0,11*
Annexin V-FITC ⁺ PI ⁻ , %	4,77 ± 0,42	2,17 ± 0,09*
Annexin V-FITC ⁺ PI ⁺ , %	13,06 ± 1,17	7,69 ± 0,25*

рольными значениями) ($p < 0,05$) уровень прироста в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации – CD25-антиген, что обеспечивает быстрое размножение и последующую дифференцировку наивных Т-клеток до зрелых форм в период повышенной гаптенной стимуляции. Решающую роль в регуляции иммунного ответа играет процесс программированной клеточной смерти, запускаемый через так называемые «рецепторы смерти». Данные рецепторы представляют собой трансмембранные гликопротеиды, которые, взаимодействуя со специфическими лигандами, передают апоптотический сигнал в клетку и вызывают активацию каспаз. Значимая роль в регуляции апоптоза отводится таким рецепторам, как CD95⁺ (Fas) и TNFR1⁺. У обследуемых основной группы отмечено достоверное снижение маркера Fas-зависимого апоптоза (относительного и абсолютного числа) ($p < 0,05$) на популяции CD3⁺ в сравнении с показателями, зафиксированными в контрольной группе. Величина экспрессии CD95⁺-антигена отражает готовность лимфоцитов вступить в апоптоз и включить механизм запрограммированной клеточной гибели по Fas-зависимому механизму. При изучении уровня апоптотической готовности иммуноцитов периферической крови обнаружено статистически значимое уменьшение содержания TNFR1⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$) у работающих в условиях производства по сравнению со средним уровнем данных показателей в контрольной группе. У обследуемых основной группы наблюдается достоверное понижение уровня белка p53 ($p < 0,05$) относительно значений, зафиксированных в группе контроля. Белок p53 регулирует многие клеточные функции, включая митотический цикл, репарацию поврежденной ДНК, дифференцировку клеток и их гибель по типу апоптоза. Концентрация p53 резко повышается при воздействии различных стрессорных факторов. Отмечено, что p53 трансктивирует некоторые киллерные рецепторы, в частности, Fas и KILLER/DR5. Активация p53 дает мощный апоптогенный сигнал, в реализации которого задействованы различные механизмы индукции «эффektorных» каспаз. Пониженный уровень содержания транскрипционного белка p53 в условиях экспозиции фенолами свидетельствует о торможении запрограммированного процесса клеточной гибели. Поскольку форма реакции клетки в ответ на антигенную стимуляцию определяет результативность иммунного ответа, наиболее значимой является оценка активационного апоптоза. В результате оценки реализации программируемой клеточной гибели в аннексиновом тесте были установлены изменения апоптотической реакции лимфоцитарных клеток при повышенном содержании фенолов в биосредах. Анализ иммуограмм выявил статистически значимое снижение уровня апоптотических (Annexin V-FITC⁺PI⁻) ($p < 0,05$) и некротических (Annexin V-FITC⁺PI⁺) ($p < 0,05$) клеток в группе обследуемых основной группы относительно цифр, зарегистрированных в группе контроля. Подобная реакция может быть связана с измененной чувствительностью иммунокомпетентных клеток

к апоптогенным факторам в условиях гаптенной нагрузки.

Выявлен достоверный положительный коэффициент корреляции между концентрацией фенола в биосредах и количеством клеток, экспрессирующих ранний маркер активации ($r = 0,24$; $p < 0,05$), а также процентным содержанием Treg ($r = 0,17$; $p < 0,05$). Отмечена статистически значимая отрицательная зависимость показателей, характеризующих активационно-индуцированную гибель клетки (CD95⁺ ($r = -0,54$; $p < 0,05$), p53 ($r = -0,56$; $p < 0,05$), TNFR1⁺ ($r = -0,57$; $p < 0,05$), Annexin V-FITC⁺PI⁻ ($r = -0,44$; $p < 0,05$), Annexin V-FITC⁺PI⁺ ($r = -0,44$; $p < 0,05$)) от уровня фенола в крови обследуемых основной группы.

Таким образом, у обследуемой группы изолированных в условиях экспозиции фенолами усиление иммунного ответа сопряжено с интенсивными активационными процессами в иммунной системе, которые сопровождаются выраженным увеличением экспрессии ранних (CD25⁺) ($p < 0,05$) активационных антигенов на иммуноцитах и в то же время повышением лимфоцитов (Treg) ($p < 0,05$), оказывающих супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток. Отмечено статистически значимое снижение количества маркеров (CD95⁺, p53, TNFR1⁺, Annexin V-FITC⁺PI⁻, Annexin V-FITC⁺PI⁺) ($p < 0,05$), определяющих клеточную гибель. На фоне повышенной контаминации биосред фенолами направленность апоптотической реакции иммунокомпетентных клеток характеризуется ее угнетением.

Модификация клеточного цикла в условиях повышенного содержания фенолов в воздухе рабочей зоны и биологических средах изолированных указывает на наличие связи между функциональным состоянием организма и качеством производственной среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баева, Е. В. Модификация экспрессии Т-клеточных активационных маркеров лимфоцитами периферической крови лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях / Е. В. Баева, В. Л. Соколенко, Д. А. Базыка // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 54–58.
2. Зайцева, Н. В. Особенности аннексин-зависимого апоптоза у аппаратчиков производства активированных углей / Н. В. Зайцева, О. В. Долгих, Д. Г. Дианова // Связь заболевания с профессией с позиции доказательной медицины: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международ. участием. 19–20 мая 2011 г. – Казань. 2011. – С. 256–258.
3. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2006 году: гос. докл. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. – 360 с.
4. Сорочан, П. П. Регуляторные т-клетки и новые стратегии противоопухолевой иммунотерапии / П. П. Сорочан, И. А. Громакова, Н. Э. Прохач // Международ. мед. журн. – 2009. – № 2. – С. 85–90.
5. Ярилин, А. А. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор Foxp3 / А. А. Ярилин, А. Д. Донецкова // Иммунология. – 2006. – № 3. – С. 176–184.
6. Moseman, E. A. Human plasmacytoid dendritic cells activated by CpG oligodeoxynucleotides induce the generation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells / E. A. Moseman [et al] // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173. – № 7. – P. 4433–4442.

7. Nilsson, N. Immature B cells in bone marrow express Fas/FasL / N. Nilsson, S. Ingvarsson, C. A. K. Borrebaeck // Scand. J. Immunol. – 2000. – № 51. – P. 279–284.

РЕЗЮМЕ

О. В. Долгих, Д. Г. Дианова, А. М. Гугович

Апоптоз у работающих в условиях экспозиции фенолами

Техногенные химические факторы в условиях производства являются источниками постоянной опасности нарушения здоровья работников различных профессий. При исследовании показателей апоптоза у изолированных в условиях экспозиции фенолами отмечались признаки активации иммунной системы и в то же время повышение количества лимфоцитов, оказывающих супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток. Выявлено достоверное снижение количества маркеров, характеризующих апоптотическую гибель клетки. Поступление в организм фенолов

обуславливает развитие иммунных нарушений, в частности, замедление клеточного цикла на стадии апоптоза.

Ключевые слова: лимфоцит, гибель клетки, фенолы.

SUMMARY

O. V. Dolgikh, D. G. Dianova, A. M. Gugovich

Apoptosis in workers exposed to phenols

Technogenic chemical factors have permanent hazardous impact on industrial workers' health. We studied apoptosis indicators in insulation workers who were exposed to phenols, and identified signs of immune activation together with elevated levels of lymphocytes suppressing different types of immunocompetent cells. We evidenced a significant decrease in the number of markers characterising apoptotic cell death. Exposure to phenols may cause development of immune disorders, such as delayed cell cycle at the stage of apoptosis.

Key words: lymphocyte and cellular immunity, cell death, phenols.

© М. В. Дубина, О. Н. Васильев, Т. Д. Федосенко, 2012 г.
УДК 616.31:616.9]:575

М. В. Дубина, О. Н. Васильев,
Т. Д. Федосенко

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ОДОНТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ

Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения, что хронические воспалительные заболевания пародонта – мультифакториальные заболевания. Основными причинами их развития являются пародонтопатогенные бактерии [17], расстройство микроциркуляции [4]. Возникновению и развитию этой патологии способствуют нарушения иммунитета, наличие фоновой патологии, а также воздействие таких факторов риска, как курение, стресс и т. д. [3].

Отдельным направлением в исследованиях патогенеза заболеваний пародонта является поиск генетических факторов, обуславливающих развитие этой патологии и, в частности, повреждения костной ткани.

По нашему мнению, наиболее перспективными для изучения полиморфизмами генов, ответственных за развитие редукции костной ткани челюстей, являются полиморфизмы гена витамина D (VDR), гена коллагена (Coll α 1), гена супероксиддисмутазы (SOD2).

Полиморфизм BsmI гена VDR. В настоящее время общепризнанным фактом является то, что витамин D и его активные производные – главные компоненты гормональной системы, регулирующие фосфорно-кальциевый об-

мен, участвующие в минерализации костной ткани и в поддержании гомеостаза кальция. Кроме того, они оказывают непосредственное влияние на процессы ремоделирования через ядерный рецептор витамина D (VDR) [2].

В связи с этим полиморфизмы гена VDR связывали с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ). Данному вопросу посвящено достаточно много работ, носящих противоречивый характер [18, 21, 23, 24].

По результатам проведенных исследований, связанных с попытками выявить связи между полиморфизмами гена VDR и хроническим пародонтитом, ученые также до сих пор не пришли к единому мнению [6, 13].

Полиморфизм Sp1 гена Coll α 1. Коллаген типа I – главный компонент органического матрикса костной ткани. Он составляет 90–95 % массы всех органических веществ костной ткани. Коллаген I типа альфа I входит в состав костей, сухожилий, связок, кожи и других соединительных тканей.

В 1996 г. Grant et al. было установлено, а в последствии Uitterlinden et al. (1998), Braga et al. (2000) подтвердили, что полиморфизм Sp1 гена Coll α 1 связан с развитием остеопороза.

Имеется достаточно много исследований, посвященных связи полиморфизма Sp1 гена Coll α 1 с остеопорозом, с одной стороны, и различных других полиморфизмов с хроническим пародонтитом, с другой. Тем не менее нам удалось найти лишь одну статью, посвященную взаимосвязи полиморфизма Sp1 гена Coll α 1 с заболеваниями пародонта.

Так, D. Sakellari et al. (2006) приводят данные о том, что полиморфизмы IL1 α +3954, IL1 β +4845, TNF α -308, Coll α 1 Sp1 не связаны с развитием хронического пародонтита у греческой популяции. Других данных по взаимосвязи полиморфных аллелей Coll α 1 и пародонтита нами не найдено.

Таким образом, в литературе имеются весьма противоречивые данные о связи полиморфизмов Sp1 гена Coll α 1 и Bsm1 гена VDR с остеопорозом и хроническим пародонтитом. Поэтому нам представляется перспектив-

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
До 40 лет	22	10	32
41 50	16	33	49
51 60	13	17	30
61 и старше	15	20	35

ным изучение данных полиморфизмов у больных с различными степенями редукции альвеолярной части челюстей, одной из причин которой являются генетические изменения, приводящие к нарушению ремоделирования костной ткани.

Полиморфизм V16A гена SOD2. Супероксиддисмутазы (СОД) – металлоферменты, катализирующие реакцию дисмутации супероксидных радикалов.

Впервые данные ферменты были получены в 1939 г. Манном и Кейлином. Впоследствии МакКордом и Фридовичем (1969) была открыта каталитическая функция СОД. Они показали, что этот фермент присутствует у всех дышащих кислородом организмов и его главная функция – катализировать реакцию дисмутирования [1, 14]. Установлено, что именно митохондриальная супероксиддисмутаза контролирует уровень свободных радикалов внутри клетки. В связи с этим антиоксидантные свойства SOD2 очень важны, так как способны компенсировать или усугублять оксидантный стресс [9]. Последнее подтверждается многочисленными исследованиями, в том числе генетическими.

Так, M. Tomblin et al. (1998), анализируя A9V-полиморфизм SOD2 у больных спорадической болезнью двигательных нейронов (БДН), обнаружил преобладание гомозигот по V-аллелю. В то же время G. F. Van Landeghem et al. (1999) в результате обследования шведских пациентов со спорадическим БДН установил, что достоверным фактором риска развития данного заболевания является гомозиготность по аллелю А.

Японские исследователи показали, что генотип VV SOD2 в сочетании с HLA-DRB1*1401 связан с развитием идиопатической кардиомиопатии [10].

Еще одна группа шведских ученых во главе с А. Mollsten (2009) показала, что генотип VV и VA SOD2 может играть важную роль в развитии диабетической невропатии и заболеваний сердечно-сосудистой.

В 1984 г. L. W. Oberley и T. D. Oberley сделали заключение о том, что ген SOD2 выступает в роли сдерживающего фактора опухолевого роста. Данное положение послужило началом многочисленных исследований связи между полиморфизмами гена SOD2 и различными опухолевыми заболеваниями.

Известно, что супероксидные радикалы могут продуцировать лейкоциты в процессе фагоцитоза при воспалительных заболеваниях, что, в свою очередь, также приводит к внутриклеточному оксидативному стрессу и лизису тканей.

Одним из механизмов развития редукции альвеолярной части челюстей является хронический пародонтит. В связи с этим исследование частоты встречаемости полиморфизма V16A гена SOD2 у больных с различными степенями редукции альвеолярной части челюстей представляется новым и перспективным.

Цель исследования – изучить роль генетической предрасположенности к развитию хронических одонтогенных воспалительных процессов, приводящих к редукции альвеолярной части челюстей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для генетического исследования служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови 146 пациентов с помощью набора реагентов «ВектоДНК–экстракция» (ЗАО «Вектор-Бест»).

Всего обследованы 146 человек – 66 мужчин и 80 женщин. Распределение по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Выявление полиморфизма Sp1 гена Col1α1. Для проведения ПЦР приготавливали реакционную смесь, в состав которой входили 7,5 мкл амплификационной смеси, 14 мкл воды, 1 мкл праймеров, 0,5 мкл термостабильной ДНК-полимеразы (*Thermus thermophilis*) и 2,5 мкл раствора ДНК. С целью проведения амплификации необходимого фрагмента гена COL1β1 были синтезированы два праймера: F: 5'-TAACTTCTGGACTATTTGCGGACT-3'; R: 5'-GTCCAGCCCTCATCCGGGCC-3'.

Выявление полиморфизма BsmI гена рецептора к витамину D. Полиморфизм BsmI был определен при помощи 5'-нуклеазного теста. Для обследования области 400-bp, в которой находится полиморфизм, использовались специфические праймеры: 5'-GAGCCCAGTTCACGCAAGAG-3, 5'-GGGGGGATTCTGAGGAAGTAGATA-3'; и специфические пробы: 6-FAM-5'-ACAGGCCTGCGCATTTCCCATT-3'-TAMRA, VIC-5'-ACAGGCCTGCACATTTCCCATT-3'-TAMRA.

Праймеры и пробы использовались в концентрации 0,2 М в растворе MgCl₂ при концентрации 3 мМ. Дикий и полиморфный аллели были выявлены при концентрации 0,05 мМ из участка в 30 нуклеотидов. Термоциклические параметры начинались с первоначальной денатурации при 94 °С в течение 10 мин – 40 циклов при 94 °С – 20 с. и 62 °С – 20 с. ABI PRISM 7700 (PE/Applied Biosystems).

Выявление полиморфных аллелей в гене SOD-2. Для идентификации V16A (аминокислотная замена валин/аланин в 16 положении) SOD-2 использовали метод, описанный ранее (Q. Cai et al., 2004). Для амплификации необходимого фрагмента гена SOD-2 были синтезированы два праймера: 5'-ACCAGCAGGCAGCTGGCGCCGG-3', 5'-GCGTTGATGTGAGGTTCCAG-3'.

Амплификацию проводили в 20 мкл-й реакционной смеси, содержащей 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 10 мМ Tris-HCl pH 9,0 при 25 °С, 0,1 % тритон X-100, 2,5 мМ MgCl₂, 0,01 мг/мл BSA, 0,25 мкМ каждого праймера, 200 мкМ dNTP, 1 единицу активности (1 ед.). Таq ДНК полимеразы и 0,5–1 мкг геномной ДНК. Получившийся в ходе ПЦР продукт размером 107 п.н. подвергали рестрикции ферментом MroNI (1 ед.) в растворе с 10 мМ Tris-HCl (pH 7,6

Таблица 2

Распределение частоты встречаемости полиморфизма Sp1 гена Col1 1 в зависимости от степени редукции челюсти

Степень редукции	Количество человек	%
1	15	18,2
2	14	36
3	9	33,30

при 25 °C); 10 mM MgCl₂; 1 mM DTT в течение 12 часов при +37 °C.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 146 обследованных отсутствие полиморфизмов изучаемых генов наблюдалось у 15 человек (10,3%). Причем группа больных с 1-й степенью редукции составила 73,3%, со 2-й и 3-й – по 13,35% соответственно. Последнее может свидетельствовать о том, что выраженная степень редукции альвеолярной части челюстей связана с генетическими факторами.

Исследование полиморфизма Sp1 гена Col1α1, отвечающего за остеопороз. Полиморфизм Sp1 гена Col1α1 был выявлен у 38 человек из 146 обследованных, что составило 26%. Распределение частоты встречаемости полиморфизма Sp1 гена Col1α1 в зависимости от степени редукции челюсти представлено в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что полиморфизм Sp1 гена Col1α1 при 2-й и 3-й степенях редукции челюстей встречается в 2 раза чаще, чем при 1 степени. Это может свидетельствовать о том, что процессы ремоделирования костной ткани, структурой которой является коллаген, нарушены и не могут компенсировать ее утрату, обусловленную воспалительным процессом.

Исследование полиморфизма BsmI гена VDR, отвечающего за остеопороз. Полиморфизм BsmI гена VDR был выявлен у 75 человек из 146 обследованных с различными степенями редукции челюстей, что составило 51,4%. Распределение частоты встречаемости полиморфизма

Таблица 3

Распределение частоты встречаемости полиморфизма BsmI гена VDR в зависимости от степени редукции челюсти

Степень редукции	Количество человек	%
1	34	44,15
2	27	64,3
3	14	51,8

BsmI гена VDR в зависимости от степени редукции челюсти представлено в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, частота встречаемости полиморфизма BsmI гена VDR в зависимости от степени редукции челюсти варьирует в пределах 44–65% и, таким образом, не является статистически значимым.

Тем не менее, сравнение наших результатов с данными S. Ferrari et al. (1999), обследовавшего 104 практически здорового молодого человека на предмет минеральной плотности костной ткани, дало достоверное отличие ($t=2,3$) – более высокую частоту встречаемости BsmI-гена VDR у больных с редукцией челюстей. В связи с тем, что ген VDR участвует в ремоделировании костной ткани, обеспечивая ее минерализацию, наличие его полиморфного аллеля может затруднять данный процесс при инфекционно-воспалительном процессе в пародонте, приводящем к резорбции костной ткани и редукции альвеолярной части челюстей.

Исследование частоты встречаемости полиморфизма V16A в гене SOD-2, отвечающего за оксидативный стресс. После проведения молекулярно-генетического анализа пациенты были распределены в соответствии с генотипом на группы в зависимости от степени редукции альвеолярной части челюстей (табл. 4).

Из данных табл. 4 видно, что нет достоверной связи между частотой встречаемости отдельных генотипов SOD2 и степенью редукции альвеолярной части челюстей. При совмещении генотипов VV и VA также не выявлено достоверной связи аллеля V SOD2 и редукцией альвеолярной части челюстей. Вместе с тем генотип VA+AA встречается тем чаще, чем выше степень редукции альвеолярной части челюсти. Так, при 1-й степени редукции частота встречаемости этого генотипа составляет 72,7%, при 2-й степени редукции – 78,6%, а при 3-й – 81,5%. Это позволяет предположить, что носительство аллеля A SOD2 может быть предрасполагающим фактором к развитию редукции альвеолярной части челюстей.

Полученные достоверные результаты исследования позволили нам проанализировать частоту встречаемости сочетанного генотипа Col1α1 (Sp1), VDR (BsmI), SOD2 (V16A).

Распределение частоты встречаемости сочетанного генотипа Col1α1 (Sp1), VDR (BsmI), SOD2 (V16A) в зависимости от степени редукции челюсти представлено в табл. 5.

Как видно из табл. 5, при первой степени редукции альвеолярной части челюстей генотип Col1α1 (Sp1), VDR (BsmI), SOD2 (V16A) встречается лишь в 6,25%, а при 2-й и 3-й – в 56,25 и 37,5% соответственно. Рассматривая

Таблица 4

Распределение частоты встречаемости генотипов SOD-2 в зависимости от степени редукции челюсти

Степень редукции Количество больных (n%)	Частоты генотипов SOD2, %				
	VV	VA	AA	VA+VV	VA+AA
1	35 (24)	78 (53,4)	33 (22,6)	113 (77,4)	111 (76)
2	60	50	51,5	53	72,7
3	25,7	30,7	27,3	29	78,6
3	14	19,3	21,2	18	81,5

Таблица 5

Распределение частоты встречаемости сочетанного генотипа Col1 1 (Sp1), VDR (BsmI), SOD2 (V16A) в зависимости от степени редукции челюсти

Степень редукции	Сочетанный генотип Col1 1 (Sp1), VDR (BsmI), SOD2 (V16A), %
1	6,25
2	56,25
3	37,5

2-ю и 3-ю степени редукции челюстей как выраженную, мы объединили их в одну группу. Таким образом, частота встречаемости сочетанного генотипа Col1 α 1 (Sp1), VDR (BsmI), SOD2 (V16A) у больных с выраженной редукцией челюстей составляет 93,75%. Это свидетельствует о том, что в условиях несостоятельной регенерации костной ткани, обусловленной внутриклеточным оксидативным стрессом, развивается более выраженная деструкция костной ткани и редукция альвеолярной части челюстей у пациентов с хроническим пародонитом.

ВЫВОДЫ

1. У больных с инфекционно-воспалительными процессами в пародонте выявлена повышенная встречаемость полиморфизмов Sp1 гена Col1 α 1, BsmI гена VDR, V16A гена SOD2, затрудняющих процесс ремоделирования костной ткани и способствующих развитию редукции челюстей.

2. Наличие генотипа Col1 α 1 (Sp1), VDR (BsmI), SOD2 (V16A) в случае возникновения инфекционно-воспалительного процесса в пародонте с высокой долей вероятности (93,75%) может обусловить развитие выраженной редукции альвеолярной части челюстей.

ЛИТЕРАТУРА

- Андерсен, П. М. Генетика бокового амиотрофического склероза / П. М. Андерсен // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 3. – С. 54–63.
- Баранов, В. С. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину) / В. С. Баранов [и др.]. – СПб.: Интермедика, 2000.
- Вольф, Г. Ф. Пародонтология / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак; пер. с нем.; под ред. проф. Г. М. Барера. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
- Орехова, Л. Ю. Возможные пути влияния на репаративный остеогенез при заболеваниях пародонта / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, О. В. Прохорова // Пародонтология. – 2000. – № 4 (18). – С. 5–11.
- Braga, V. Association of CTR and COLIA1 alleles with BMD values in peri- and postmenopausal women / V. Braga [et al] // Calcified Tissue International. – 2000. – Vol. 67. – P. 361–366.
- Deng, H. BsmI, TaqI, ApaI, and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and periodontitis: a meta-analysis of 15 studies including 1338 cases and 1302 controls / H. Deng [et al] // J. Clin. Periodontol. – 2011. – № 38 (3). – P. 199–207.
- Ferrari, S. Bone Mineral Mass and Calcium and Phosphate Metabolism in Young Men: Relationships with Vitamin D Receptor Allelic Polymorphisms / S. Ferrari [et al] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – № 84. – P. 2043–2048.
- Grant, S. F. Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene / S. F. Grant [et al] // Nat Genet. – 1996. – Vol. 14 (2). – P. 203–205.
- Green, D. R. Mitochondria and apoptosis / D. R. Green, J. C. Reed // Science. – 1998. – № 281. – P. 1309–1312.
- Hiroi, S. Polymorphisms in the SOD2 and HLA-DRB1 genes are associated with nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy / S. Hiroi.
- McCord, J. M. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein) / J. M. McCord, I. Fridovich // J. Biol. Chem. – 1969. – № 244. – P. 6049–6055.
- Mollsten, A. The V16A polymorphism in SOD2 is associated with increased risk of diabetic nephropathy and cardiovascular disease in type 1 diabetes / A. Mollsten [et al] // Diabetologia. – 2009. – № 52 (12). – P. 2590–2593.
- Naito, M. Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men / M. Naito [et al] // Int. J. Med. Sci. – 2007. – № 4 (4). – P. 216–222.
- Noor, R. Superoxide dismutase—applications and relevance to human diseases / R. Noor, S. Mittal, J. Iqbal // Med. Sci. Monit. – 2002. – № 8 (9). – P. RA210–RA215.
- Oberley, L. W. The role of superoxide dismutase and gene amplification in carcinogenesis / L. W. Oberley, T. D. Oberley // Theor. Biol. – 1984. – № 106 (3). – P. 403–422.
- Sakellari, D. No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population / D. Sakellari // J. Clin. Periodontol. – 2006. – № 33 (11). – P. 765–770.
- Socransky, S. S. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective / S. S. Socransky, A. D. Haffajee // Periodontol. – 2000. – № 5. – P. 7–25.
- Stathopoulou, M. G. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the bone mineral density of Greek postmenopausal women with low calcium intake / M. G. Stathopoulou [et al] // J. Nutr. Biochem. – 2010. – nov. 5.
- Tomblyn, M. Distribution of MnSOD polymorphisms in sporadic ALS patients / M. Tomblyn [et al] // J. Mol. Neurosci. – 1998. – № 1. – P. 65–66.
- Uitterlinden, A. G. Relation of alleles of the collagen type I alpha 1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women / A. G. Uitterlinden [et al] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338 (15). – P. 1016–1021.
- Uysal, A. R. Vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis in the Turkish population / A. R. Uysal [et al] // Genet. Test. – 2008. – № 12 (4). – P. 591–594.
- Van Landeghem, G. F. Mn-SOD Signal Sequence Polymorphism Associated with Sporadic Motor Neuron Disease / G. F. Van Landeghem [et al] // Eur. J. Neurol. – 1999. – № 6. – P. 639–644.
- Yasovanthi, J. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with BMD and their effect on 1, 25-dihydroxy vitamin D3 levels in pre- and postmenopausal South Indian women from Andhra Pradesh / J. Yasovanthi [et al] // Clin. Chim. Acta. – 2011. – № 412 (7–8). – P. 541–544.
- Zintzaras, E. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of osteoporosis: a meta-analysis / E. Zintzaras [et al] // Dis. Markers. – 2006. – № 22 (5–6). – P. 317–326.

РЕЗЮМЕ

М. В. Дубина, О. Н. Васильев, Т. Д. Федосенко

Генетические факторы риска развития деструктивных форм одонтогенной инфекции

Отдельным направлением в исследованиях патогенеза заболеваний пародонта является поиск генетических факторов, обуславливающих развитие этой патологии и, в частности, повреждения костной ткани. Имеющиеся литературные данные по этой теме носят весьма противоречивый характер. Показано, что наличие сочетанного генотипа Col1 α 1 (Sp1), VDR (BsmI), SOD2 (V16A) в случае возникновения инфекционно-воспалительного процесса в пародонте с высокой долей вероятности (93,75%) может обусловить развитие выраженной редукции альвеолярной части челюстей.

Ключевые слова: заболевания пародонта, генетические факторы, редукция альвеолярной части челюстей.

SUMMARY

M. V. Dubina, O. N. Vasiliev, T. D. Fedosenko

Genetic risk factors of destructive forms of odontogenic infection

A specific direction in periodontal disease investigation is search for genetic factors that lead to development of this disease and to the bone damage. The literature available on the subject is very conflicting. The presence of a combined genotype Col1 α 1 (Sp1),

VDR (BsmI), SOD2 (V16A) in the parodontium in case of an inflammatory process has been found to be able to provoke development of a severe jaw bone reduction (with probability of 93.75 %).

Key words: periodontal diseases, genetic factors, jaw bone reduction.

© Т. С. Гуревич, 2012 г.
УДК 616.126.42:796.071.2

Т. С. Гуревич

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКИХ СПОРТИВНЫХ КВАЛИФИКАЦИЙ

Кафедра физических методов лечения и спортивной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Городской врачебно-физкультурный диспансер; Медико-профилактический центр Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Проблема дисплазии соединительной ткани сердца (СТД) при допуске к занятиям спортом и экспертной оценке спортсменов различных рангов стоит как никогда остро. В большей степени это относится к пролапсу митрального клапана (ПМК). Прогнозирование негативных последствий данной аномалии по функциональной значимости, как правило, представляет серьезные трудности, поскольку, с одной стороны, рассмотрение ПМК только с точки зрения изменения структуры органа опасно, а с другой – преувеличение функциональной значимости также не оправдано. Все вышесказанное послужило основанием для проведения данного исследования, **целью** которого являлся

анализ частоты выявления ПМК у спортсменов во взаимосвязи с СТД и различной направленностью тренировочного процесса, а также с клинической симптоматикой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 971 атлет мужского пола, от I взрослого разряда до МСМК, в возрасте от 14 и до 36 лет, имеющий спортивный стаж от 5 до 24 лет. Обследование проводилось не менее чем через сутки после тренировочной нагрузки, все спортсмены находились в подготовительном периоде тренировочного цикла.

Общие сведения, касающиеся частоты выявления малых аномалий развития сердца, представлены в табл. 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Суммарная частота выявления малых аномалий развития сердца у действующих спортсменов составила 65,7%. В 46,9% случаев имело место сочетанное выявление малых аномалий развития сердца, чаще всего – пролапс митрального клапана и дополнительные хорды левого желудочка.

Клиническая симптоматика пролабирования створок митрального клапана нередко маскируется или носит характер второстепенного синдрома.

Боль в сердце или левой половине груди – один из самых частых симптомов, встречающийся в 50–63% случаев. Болевые ощущения сопровождаются у пациентов с объективно констатируемой тахикардией в покое ортостатической синусовой тахикардией с единичными экстрасистолами [3–9]. Головокружение и одышка, периоды гипервентиляции, парестезий, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке выявлялись с различной частотой – от 9 до 60% случаев [2, 4, 5, 10, 11]. Головокружения и обморочные состояния отмечались при ПМК у 19%, головные боли – у 50%, перебои в работе сердца – у 35% больных [3, 6]. Среди спортсменов перебои в сердце регистрировались у 20% обследованных [1]. Авторы указывают, что истинная частота жалоб и нарушений сердечного ритма могла быть другой, поскольку данная статистика могла быть результатом диссимуляции.

В нашем исследовании спортсмены, имеющие малые аномалии развития сердца, в подавляющем большинстве случаев не предъявляли каких-либо жалоб, но в то же время нельзя не отметить, что у атлетов с пролапсом мит-

Таблица 1

Частота выявления малых аномалий развития сердца у спортсменов (%)

МАС	N	%
Пролапс митрального клапана,	318	32,8
из них:		
I ст.	187	19,3
II ст.	131	13,5
Дополнительная хорда правого желудочка	15	1,5
Дополнительная хорда левого желудочка	202	20,8
Пролапс трехстворчатого клапана	28	2,9
Пролапс пульмонального клапана	10	1,0
Удлиненный Евстахийев клапан	93	9,6
Аневризма межпредсердной перегородки	75	7,7
Расширение устья аорты	70	7,2
Аневризма синуса Вальсавы	15	1,5
Расширение легочной артерии	12	1,2
Пролапс аортального клапана	15	1,5
Открытое овальное окно	51	5,2
Функционально узкая аорта	3	0,31

рального клапана частота и количество жалоб больше, чем у лиц без пролапса (табл. 2).

Поскольку важное значение в субъективном статусе распознавания соединительнотканной дисплазии митрального клапана имеет семейный анамнез, взаимосвязь висцеральных фенотипических маркеров дисплазии соединительной ткани с ПМК [3], нами был проанализирован спектр фенотипических признаков соединительной ткани у спортсменов с пролапсом митрального клапана 1 и 2 степеней в сопоставлении со спортсменами без ПМК. Полученные данные приведены в табл. 3.

Как видно из полученных данных, у спортсменов с ПМК в зависимости от степени пролабирования чаще, чем у лиц без ПМК, регистрировались признаки соединительнотканной дисплазии. Так, наиболее часто по сравнению с лицами без ПМК были зарегистрированы нефроптоз – более чем в 6 раз чаще при ПМК-1 и в 10 при ПМК-2. Плоскостопие – в 3 раза чаще при ПМК 1 и в 5 при ПМК-2. Гипермобильность суставов и повышенная растяжимость кожи практически в равной степени – в 1,5 и 3,2 чаще при ПМК-1 и ПМК-2 соответственно.

Следует отметить, что спортсменам некоторых видов спорта для достижения высоких спортивных результатов необходимо иметь высокий рост, гибкость, гипермобильность суставов. Следовательно, уже при первичном отборе в спортивные секции тренеры зачисляют лиц, имеющих признаки соединительнотканной дисплазии.

Учитывая эти данные, нами были проанализированы признаки СТД в видах спорта с различной направленностью тренировочного процесса – сборных командах по академической гребле и в баскетболе. Полученные данные представлены в табл. 4.

Как свидетельствуют полученные данные, у спортсменов, занимающихся баскетболом, почти в 8 раз чаще, чем у спортсменов по академической гребле, выявлялся астенический тип конституции; в 4 раза – индекс Варги, гипермобильность суставов и повышенная растяжимость кожи; в 2 раза – высокое готическое небо, нарушение осанки и плоскостопие.

Наличие признаков СТД нами было выявлено у 75,4% спортсменов по баскетболу и 18,2% по академической гребле; 4 признака СТД имели 37,1% лиц, занимающихся баскетболом, и у 9,1% спортсменов по академической гребле.

Накопленный опыт исследователей свидетельствует, что при выявлении трех фенотипических признаков СТД в 71% случаев выявляется клинически значимая дисплазия сердца; при выявлении четырех и более – в 89% случаев [2].

Поэтому нами были рассмотрены признаки соединительнотканной дисплазии сердца у спортсменов при различной направленности тренировочного процесса (табл. 5).

В сборной команде по баскетболу в 2 раза чаще выявлялся пролапс митрального клапана 1 степени, и почти столь же чаще – трехстворчатого (1,7 раза). ПМК 2 степени был диагностирован только у спортсменов-баскетболистов.

Таблица 2

Распределение жалоб у спортсменов с пролапсом митрального клапана (%)

Жалобы спортсменов	У лиц без ПМК (%) (n=653)	У лиц с ПМК (%) (n=318)
Боли в области сердца	4,7	17,6
Перебои в области сердца	3,9	11
Головокружения и обморочные состояния	1,6	4,7
Боли и перебои в области сердца	2,3	7,9

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что особой экспертной оценке подлежат лица с малыми аномалиями сердца. Необходимо в обязательный комплекс обследований при допуске лиц к занятиям спортом и при текущих наблюдениях проведение эхокардиографии с доплер-анализом в покое, при физической нагрузке в различные этапы тренировочного цикла.

Таблица 3

Распределение признаков соединительнотканной дисплазии у лиц с различной степенью ПМК (%)

Признаки СТД	Без ПМК (n=653)	ПМК-1 (n=187)	ПМК-2 (n=131)
Нарушение осанки	38	48,7	53,4
Гипермобильность суставов:			
переразгибание пальцев кисти	3,9	13,4	22,9
переразгибание локтевых суставов	1,8	5,9	11,5
переразгибание локтевых суставов	1,5	5,3	7,6
переразгибание коленных суставов	0,6	2,2	3,8
Плоскостопие:			
продольное	12,4	18,7	39,7
поперечное	10,8 1,6	15,5	35,9
поперечное		3,2	3,8
Повышенная растяжимость кожи	5,4	10,7	16,8
Миопия (с детства)	0,8	2,7	3,1
Нефроптоз	0,31	2,1	3,1
Индекс Варги	22,5	32,6	35,8
Нарушение прикуса	17,9	27,3	29,7
Высокое "готическое" небо	5,9	17,6	25,2
Множественные веснушки или родинки	21,7	32,7	41,5
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1,2	2,6	3,8
Астенический тип конституции	32,3	39,1	43,7

Таблица 4

Распределение признаков соединительнотканной дисплазии у спортсменов сборных команд Санкт-Петербурга по баскетболу и академической гребле (%)

Признаки СТД	Общая группа (n= 971)	Баскетбол (n=14)	Академическая гребля (n=11)
Нарушение осанки	46,0	57,1	27,3
Астенический тип конституции	36,1	71,4	9,1
Плоскостопие:			
продольное	17,3	32,9	18,2
поперечное	13,9	25,7	18,2
поперечное	3,4	7,2	
Гипермобильность суставов:			
переразгибание пальцев кисти	8,3	35,7	9,1
переразгибание локтевых суставов	3,6	21,4	9,1
переразгибание локтевых суставов	2,9	7,15	
переразгибание в коленных суста- вов	1,8	7,15	
Нефроптоз	1,05	14,3	
Миопия	6,3	7,15	
Индекс Варги	29,6	35,7	9,1
Нарушение прикуса	7,4	28,6	18,2
Множественные веснушки и родинки	32,3	53,2	29,7
Высокое "готическое" небо	8,3	21,4	9,1
Варикозное расширение вен голени	1,75	7,2	
Повышенная растяжимость кожи	13,5	35,7	9,1

Таблица 5

Признаки СТД сердца у спортсменов сборной команды по баскетболу и академической гребле (%)

СТД сердца	Сборная по баскетболу (n=14)	Сборная по академической гребле (n=11)
Пролапс митрального клапана:	85,7	42,9
ПМК 1 ст.	27,4	42,9
ПМК 2 ст.	58,3	
Пролапс трехстворчатого клапана	35,7	21,4
Дополнительные хорды левого желудочка	71,4	7,1

ЛИТЕРАТУРА

1. Дембо, А. Г. Спортивная кардиология / А. Г. Дембо, Э. В. Земцовский. – Л.: Медицина, 1989. – 461 с.
2. Земцовский, Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 448 с.
3. Земцовский, Э. В. Соединительнотканная дисплазия сердца / Э. В. Земцовский. – СПб.: Политекс, 1998. – 96 с.
4. Земцовский, Э. В. Соединительнотканная дисплазия сердца / Э. В. Земцовский. – СПб.: Политекс-Норд-Вест, 2000. – 115 с.
5. Клеменов, А. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения / А. В. Клеменов. – М.: Медицина, 2005. – 136 с.
6. Макарова, Г. А. Спортивная медицина / Г. А. Макарова. – М.: Советский спорт, 2003. – 478 с.
7. Мутафьян, О. А. Малые аномалии сердца у детей и подростков / О. А. Мутафьян. – СПб.: МАПО, 2005. – 479 с.
8. Наследственные нарушения соединительной ткани // Российские рекомендации комитета экспертов Всерос. науч. об-ва кардиологов. – М., 2009. – 65 с.
9. Смоленский, А. В. Дисплазия соединительной ткани сердца. Ч. 1 / А. В. Смоленский, А. В. Михайлова // Медицина и спорт. – 2005. – № 4. – С. 31–32.
10. Фомин, В. В. Клинические особенности и диагностика пролапса митрального клапана / В. В. Фомин, С. В. Моисеев, И. А. Саркисова // Клини. мед. – 2001. – № 9. – С. 65–69.

11. Jeresaty, R. M. Mitral valve prolapse: An update / R. M. Jeresaty // J. Am. Med. Assoc. – 1979. – № 254. – P. 793.

РЕЗЮМЕ

Т. С. Гуревич

Пролапс митрального клапана у спортсменов высоких спортивных квалификаций

Обследован 971 спортсмен высоких спортивных квалификаций, которые были направлены по поводу шума в области сердца или изменений на ЭКГ. Пролапс митрального клапана выявлен у 32,8 %. ПМК 1 степени – 19,3 % и ПМК 2 степени – 13,5 %. Проанализированы признаки соединительнотканной дисплазии и СТД сердца в двух сборных командах с различной направленностью тренировочного процесса. Выявлено, что в сборной команде по баскетболу по сравнению со сборной командой по академической гребле достоверно чаще выявлялись признаки соединительнотканной дисплазии сердца, пролабирование створок митрального и трехстворчатого клапанов.

Ключевые слова: спорт, пролапс митрального клапана, соединительнотканная дисплазия, эхокардиография.

SUMMARY

T. S. Gurevich

Mitral valve prolapse (MVP) in athletes of high sport qualifications

Athletes of high sport qualifications (n=971) referred for cardiac murmur and some changes in the ECG had been under examination. The mitral valve prolapse (MVP) was found in 32.8% of the sportmen (MVP of the first degree – 19.3% and MVP of the second degree – 13.5%). Connective tissue dysplasia features were investigated in the sportmen of two different types of training. The sportmen of the national basketball team were found to have the signs of connective tissue dysplasia more frequently as compared with those in the national rowing crew.

Key words: sport, mitral valve prolapse, connective tissue dysplasia, echocardiography.

© И. А. Клубкова, Л. В. Щеглова, 2012 г.
УДК 616.12-008.314:796.071.2]:355.21(083.41)

И. А. Клубкова, Л. В. Щеглова

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БРАДИАРИТМИЙ У ЮНОШЕЙ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; Мариинская больница, Санкт-Петербург

Экспертная оценка здоровья подростков и призывников – одна из наиболее трудных задач при наборе в армию, профориентации и допуске к занятиям физической культурой и спортом. Одним из симптомов, особенно часто встречающихся у лиц призывного возраста и требующих серьезной экспертной оценки, является синусовая

брадикардия. При этом она может быть как признаком функциональных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС), так и проявлением очаговой инфекции или органического заболевания сердца [2, 4, 7, 9]. Процент подростков с хроническими заболеваниями и морфофункциональными отклонениями СССР неуклонно растет, что значительно затрудняет призыв юношей в Вооруженные силы страны [8]. Так, по данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН (2009 г.), за последние 15 лет распространенность функциональных расстройств СССР у подростков старшей возрастной группы, к которой относятся лица призывного возраста, увеличилась в 3 раза. Состояние здоровья российских подростков существенно хуже, чем у их сверстников в других странах. Об этом свидетельствуют данные самооценки здоровья 15-летних юношей и девушек. Так, считают себя здоровыми в Швейцарии – 93 %, во Франции – 55 %, в Германии – 40 %, в России – 28 % опрошенных юношей и девушек [1].

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков ведущее место занимают нарушения сердечного ритма (СР). Хронические тахи- и брадиаритмии служат причиной ранней инвалидизации и наиболее часто сопряжены с риском внезапной кардиальной смерти. Внезапная смерть среди лиц молодого возраста в 20% наступает во время занятий спортом, в 30% – во время сна, в 50% – при различных обстоятельствах в период бодрствования. Основным механизмом развития внезапной сердечной смерти – аритмогенный: в 80% случаев ее причиной является фибрилляция желудочков, чаще всего спровоцированная желудочковой тахикардией, реже – брадикардией и асистолией [6].

Целью данной работы является клинико-статистический анализ брадиаритмий у призывников, проходивших обследование в Мариинской больнице по направлению районных военно-врачебных комиссий (ВВК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом случайной выборки нами проведен клинико-статистический анализ 2018 историй болезни юношей призывного возраста, проходивших обследование в Мариинской больнице по направлению ВВК с 2007 по 2009 гг. в отделениях терапии, кардиологии, эндокринологии. Обследуемые были разделены на две возрастные группы: первая группа – 16–21 год (1417 историй болезни, возраст – 17,3±0,2 года), вторая – 22–27 лет (601 история болезни, возраст – 23,6±0,4 года).

По роду деятельности в I группе преобладали учащиеся (73%), реже – работающие (17%) и 10% составили лица без определенного рода занятий. Во II группе преобладали работающие (68%), реже – учащиеся (15%), и 17% составили лица без определенных занятий, что почти в 2 раза больше, чем в первой. Указания на регулярные занятия физической культурой и спортом имели место, соответственно, в первой и второй группе в 12 и 23% случаев. Подавляющее число призывников указали на курение (60,6%), в то время как на употребление алкоголя указали лишь 8,3% молодых людей. Указание на заболевания ССС у родителей, братьев и сестер имели место в первой группе у 47%, во второй – 58% призывников. Заболевания ССС в анамнезе среди подростков имелись в 29% случаев, у лиц молодого возраста – в 37% случаев. У более половины пациентов фиксировались жалобы на быструю утомляемость, боли в области верхушки сердца колющего, ноющего характера, чаще кратковременные, одышку при эмоциональной и физической нагрузках.

Оценка частоты СР производилась при поступлении в стационар по данным ЭКГ-покоя, регистрируемой

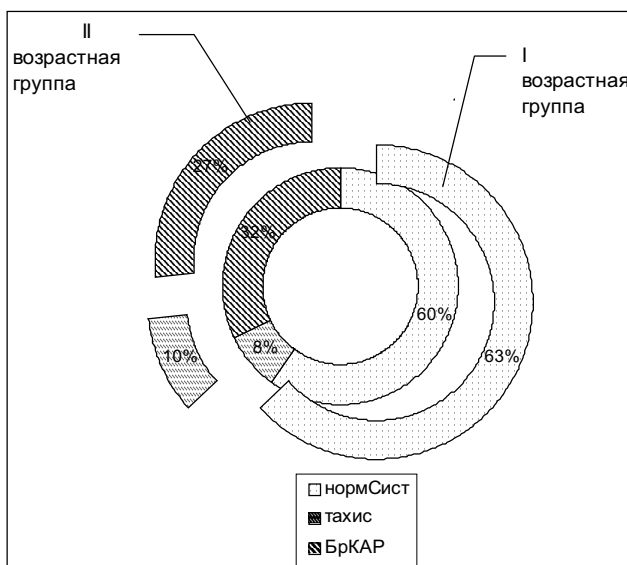


Рис. 1. Частота встречаемости различных вариантов сердечного ритма у призывников

в 12 отделениях. Обследование выполняли на аппаратах Schiller AT-5 (Швейцария) и «Диамант» (Россия). На основании оценки интервала R-R все обследуемые были разделены на 3 группы: нормосистолии – интервал R-R 0,75–1,00 с, ЧСС 60–90 уд./мин, отдельно выделены синусовые аритмии, при разнице в интервале R-R >10%; тахисистолии – интервал R-R <0,75 с, ЧСС >90 уд./мин; брадикардии – интервал R-R >1,00 с, ЧСС <60 уд./мин, отдельно выделены брадиаритмии, при разнице в интервале R-R >10%) [3, 5].

Статистическая обработка проведена с помощью программы «Statistica 6.0», использовался сравнительный анализ выборочных долей по Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами выявлено, что частота встречаемости различных вариантов СР у призывников не зависит от возраста (рис. 1). Так, нормосистолия преобладала в обеих возрастных группах – 60 и 63% соответственно, брадикардии при поступлении в I и II возрастных группах выявлялась соответственно в 32 и 27% случаев (p<0,05), тахисистолии заняли третье место и составили 8% в первой и 10% во второй группах.

Нарушения СР в обеих возрастных группах были выявлены в 76% случаев. Среди них наиболее часто выявлялись синдром ранней реполяризации желудочков – в 37% случаев, частичные блокады ножек пучка Гиса – 16%

Частота встречаемости нарушений ритма сердца у призывников в зависимости от возраста (%)

Возрастные группы	Суправентрикулярные экстрасистолы	WPW	LGL	Синдром ранней реполяризации желудочков	Частичная блокада правой ножки пучка Гиса	Миграция водителя ритма	Признаки гипертрофии левого желудочка	Нагрузка на правое предсердие
1	23*	23*	16*	25*	29*	25*	40*	25*
2	77*	77*	84*	75*	71*	75*	60*	75*
1+2	7	6	6	37	16	10,5	7	10,5

* – при p<0,05.

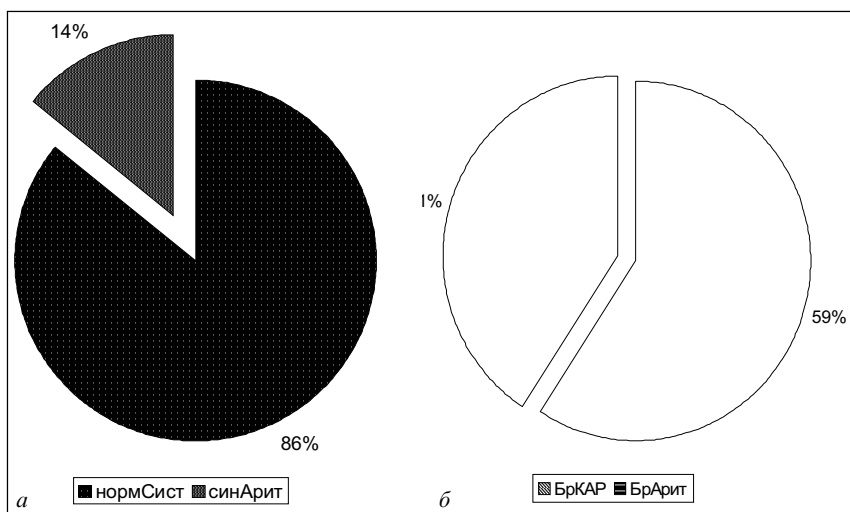


Рис. 2. Удельный вес синусовых (а) и брадиаритмий (б) у призывников

случаев, миграция водителя ритма – 10% случаев, суправентрикулярные экстрасистолы – 7%, синдром LGL, WPW – с одинаковой частотой – у 6% обследованных (табл. 1). Следует отметить, что нарушения ритма достоверно чаще выявлялись у призывников II группы. Так, синдром ранней реполяризации в I группе встречается в 23% против 77% у более старшей категории обследованных, синдром WPW имеет такое же распределение, LGL – соответственно – 16 и 84%. Синдром ранней реполяризации желудочков и миграция водителя ритма встретились в I группе в 25%, а во II – в 75% случаев, частичные блокады ножек пучка Гиса имели место в 29% случаев в I группе и 71% во II.

Во всей исследуемой группе гипертрофия левого желудочка (в основном, при установленных диагнозах нейроциркуляторной астении по гипертоническому типу,

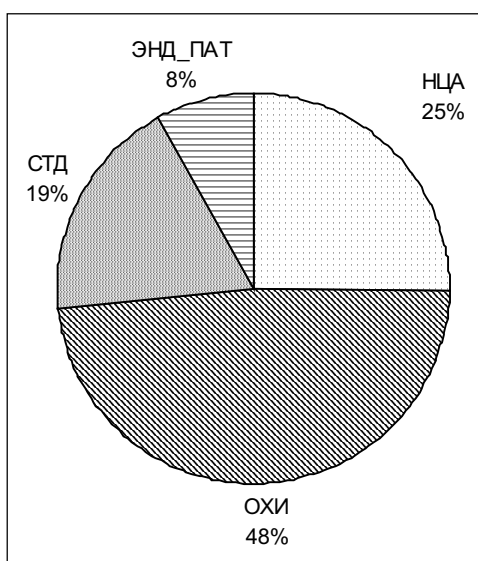


Рис. 3. Удельный вес различных патологических отклонений, диагностированных у призывников по данным историй болезни

гипертонической болезни) встречалась в 7% случаев, из них во II группе достоверно чаще (60%) по сравнению с I (40%), что закономерно отражает более длительное с возрастом течение заболеваний и характерные для них изменения. У 10,5% всех обследованных имелись признаки нагрузки на правое предсердие, одной из причин которой является более длительный стаж курения и связанные с ним изменения в легких, что и подтверждается процентным распределением в группах – 75% у старшей категории лиц по сравнению с 25% у подростков.

Нами изучен удельный вес синусовых и брадиаритмий у призывников с нормосистолией и брадикардией (рис. 2).

Аритмии среди брадикардий встречаются значительно более часто (из 618–252 соответственно 40%), чем при нормосистолиях (из 1230–173, соответственно 14%), что объясняется уязвимостью фонового снижения частоты сердечных сокращений к возникновению изменений постоянства длительности интервала R–R.

Мы проанализировали процентное соотношение вариантов синусового СР внутри возрастных групп. Встречаемость тахисистолий, нормосистолий, синусовых аритмий, брадикардий и брадиаритмий в ЭКГ при поступлении в I и II возрастной группах достоверных отличий не имеет.

Анализ данных выявил, что наиболее часто у призывников диагностировались очаги хронической инфекции (48%), различные формы нейроциркуляторной астении (25%), признаки соединительнотканной дисплазии (19%) и заболевания эндокринной системы (7%), прочее (менее 1%) (рис. 3). Сравнительный анализ встречаемости представленных видов патологии внутри возрастных групп не выявил достоверных отличий.

Аритмии в подростковом возрасте возникают в результате сложных взаимодействий между ЦНС, вегетативной нервной системой (ВНС) и сердцем при опосредованном участии других факторов, одним из которых является наличие хронической инфекции, особенно тонзиллогенной [6].

В нашем исследовании анализ частоты встречаемости вариантов исходного СР в зависимости от диагностированной патологии показал, что у лиц с очагами хронических инфекций с одинаковой частотой встречаются как нормосистолии, так и брадиаритмии, что, скорее, связано с особенностями выборки – не во всех историях болезни отражалась информация об обследовании на наличие этой патологии, так как это не входило в план обследования.

Нами зафиксировано, что при нейроциркуляторной астении достоверно чаще выявляются отклонения в сердечном ритме – как в сторону урежения, так и в сторону учащения, что закономерно отражает изменения в веге-

тативном статусе, сопутствующие этой патологии (рис. 4).

Нейроциркуляторная астенция в сочетании с брадиаритмией или тахисистолией выявляется примерно с одинаковой частотой (30,86 и 27,81 % соответственно), и это достоверно чаще, чем нейроциркуляторная астенция в сочетании с нормосистолией (22,20 %).

ВЫВОДЫ

Брадисистолия часто отражает нарушение адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции сердечной деятельности, появление нарушений ритма сердца и снижение толерантности к физическим нагрузкам за счет уменьшения резервных возможностей системы кровообращения и вегетативно-метаболической дезинтеграции [8].

Проведенное нами исследование выявило, что по частоте встречаемости брадикардии – это второй после нормосистолии вариант синусового ритма у призывников.

Брадисистолия достоверно чаще выявляется при нейроциркуляторной астенции.

Дальнейшее изучение связи брадиаритмии с нарушением адаптационно-компенсаторных механизмов вегетативного гомеостаза (дизадаптации) облегчит оценку этого феномена, поможет выработать врачебную тактику или алгоритм лечебных мероприятий, в частности, у призывников и юношей, для их безопасного жизнеобеспечения, что необходимо в работе по клинической оценке брадиаритмий у этой категории лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий, В. Ю. Смертность подростков в Российской Федерации / В. Ю. Альбицкий [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2010. – № 3. – С. 4–9.
2. Земцовский, Э. В. Аритмический вариант течения стрессорной кардиомиопатии / Э. В. Земцовский, Е. А. Гаврилова, С. А. Бондарев // Вестник аритмол. – 2002. – № 29. – С. 16.
3. Казак, С. С. Клинико-электрокардиографическая характеристика дизритмий у детей и подростков / С. С. Казак // Здоровье ребенка. – 2007. – № 2 (5). – С. 67–75.
4. Левина, Л. И. Подростковая медицина / Л. И. Левина, А. М. Куликова. – СПб.: Питер, 2006. – 544 с.
5. Макаров, Л. М. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. Есть ли изменения в XXI веке? / Л. М. Макаров // Функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 3–8.
6. Нагорная, Н. В. Внезапная сердечная смерть у детей: причины и возможные пути профилактики / Н. В. Нагорная, Е. В. Пшеничная, Н. Н. Конопко // Справочник специалиста. – 2009. – С. 267–268.

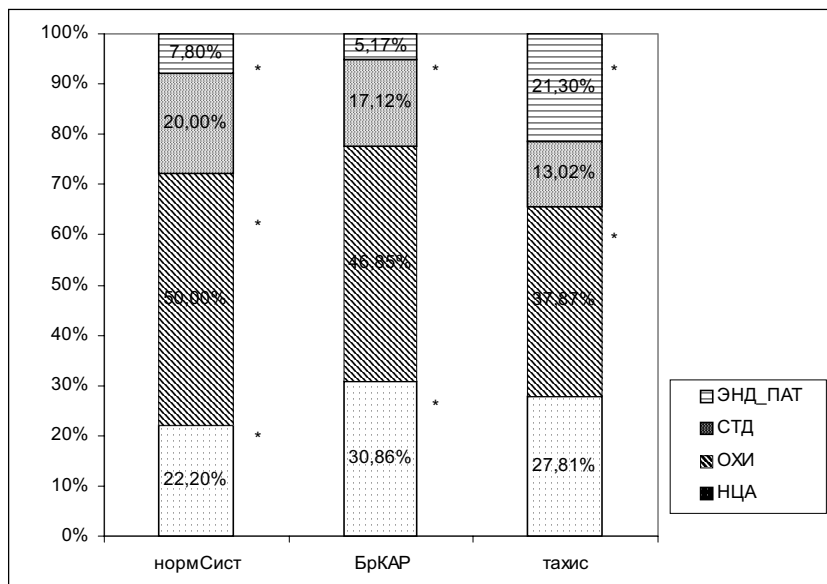


Рис. 4. Процентное соотношение выявленной патологии при различных вариантах исходного синусового ритма, * – при $p < 0,05$

7. Школьникова, М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей / М. А. Школьникова. – М., 1999. – 230 с.

8. Щеглова, Л. В. Соматоформная вегетативная дисфункция у подростков (клинико-патогенетические механизмы кардиоваскулярных расстройств): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Щеглова. – 2002.

9. Elliott, P. M. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients / P. M. Elliott // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – № 36. – P. 2212–2218.

РЕЗЮМЕ

И. А. Клубкова, Л. В. Щеглова

Клинико-статистический анализ брадиаритмий у юношей призывного возраста

Проведен анализ 2018 историй болезни призывников, направленных военно-врачебными комиссиями на обследование в отделения терапии, кардиологии, эндокринологии.

Ключевые слова: призывники, электрокардиограмма, брадикардия, замедленный сердечный ритм, водитель ритма, внезапная остановка сердца, сердечная аритмия.

SUMMARY

I. A. Klubkova, L. V. Shcheglova

Clinico-statistical analysis of bradyarrhythmia in young men of military age

The authors analyzed 2018 medical records of conscripts, referred by military medical commissions for examination to the departments of therapy, cardiology and endocrinology.

Key words: Recruits, electrocardiogram, bradycardia, slow heart rate, pacemaker, sudden cardiac arrest, cardiac arrhythmia.

© В. С. Василенко, С. А. Бондарев, 2012 г.
УДК 616.12-02:616.89-008.48-036.12

В. С. Василенко, С. А. Бондарев

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ, ИСПЫТЫВАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕ

Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, психоэмоциональные перегрузки (хронический стресс с часто повторяющимися психогенными острыми стрессами) являются признанным фактором риска заболеваемости ИБС и смертности от нее [3], поскольку способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, субклинических нарушений иммунной системы, гематологических и нейроэндокринных изменений, давая толчок к началу и прогрессированию атеросклеротического.

Одной из наиболее ярких моделей для изучения профессионального психоэмоционального перенапряжения являются организованные группы профессиональных спортсменов и работников водительской группы, машинистов железнодорожного транспорта. Данное исследование выполнено на примере машинистов железнодорожного транспорта. Помимо ИБС, наиболее часто у машинистов диагностируется повышение АД как проявление гипертонической болезни, что также связывается с переносимым хроническим психоэмоциональным стрессом. Перечисленные заболевания являются следствием стрессорных воздействий и встречаются наиболее часто. Однако такие факторы, как психоэмоциональные перегрузки, сменная работа с ночными сменами, гиподинамия, вредные привычки, способствуют развитию кардиальной патологии, непосредственно развивающейся под воздействием стресса. К таким заболеваниям относится стрессорная кардиомиопатия [1, 2]. Вместе с тем возможность развития КМП под воздействием хронического психоэмоционального стресса (СКМП ПЭП), несмотря на огромное число доказательств патогенного влияния хронического стресса на сердце, до сих пор остается непризнанной [8]. Однако накопленные клинические данные свидетельствуют о том, что у лиц, работающих в условиях воздействия хронического психоэмоционального стресса, при инструментальном обследовании часто выявляются различные изменения, не укладывающиеся в общепринятые критерии диагностики известной кардиальной патологии и требующие клинической трактовки.

Особенно часто у таких пациентов отмечаются нарушения процессов реполяризации (НПР) и нарушения сер-

дечного ритма (НРС) на ЭКГ [2, 7, 9]. Сказанное позволяет использовать в клинической практике термин «хроническая стрессорная кардиомиопатия» вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения (СКМП ПЭП).

Более 2% всех смертельных случаев у водителей с регулярным психоэмоциональным стрессом приходится на внезапно развившуюся аритмию [4, 7], вероятно, возникшую вследствие хронической стрессорной кардиомиопатии, что требует дальнейшего изучения.

Такие данные требуют детального углубленного обследования машинистов со своевременной диагностикой кардиальной патологии. Для решения таких задач необходимо представление о распространенности и встречаемости различных заболеваний сердца у машинистов железнодорожного транспорта, а также знание характера осложнений выявляемой патологии.

Целью исследования явились изучение структуры и частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц, регулярно испытывающих хронический психоэмоциональный стресс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 3700 здоровых мужчин, работающих в течение $9,0 \pm 5,0$ года в профессии машиниста железнодорожного транспорта, в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $-32,5 \pm 9,5$ года). Стаж работы в профессии машиниста составил $9,0 \pm 5,0$ года. Весь массив пациентов подвергнут углубленному обследованию однократно равными частями в рамках ежегодного обязательного медицинского обследования всего работающего контингента. У 984 из них (26,5%) выявлены изменения на ЭКГ в покое с регистрацией постоянных или транзиторных нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения, требующих клинической трактовки и углубленного обследования. В результате проведенного обследования 446 человек с изменениями на ЭКГ признаны здоровыми, а у 484 машинистов локомотивного движения с изменениями на ЭКГ был установлен диагноз одного из заболеваний сердечно-сосудистой системы, включенных в МКБ-10. Еще у 53 машинистов локомотивного движения того же возраста выявленные НПР на ЭКГ покоя или клинически значимые аритмии не могли быть объяснены развитием одного из заболеваний сердечно-сосудистой системы, включенных в МКБ-10. Именно они составили основную группу пациентов, в которой было сделано предположение о развитии стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения.

Критерии исключения из основной группы: заболевания ССС (ИБС, гипертоническая болезнь, миокардиты, врожденные и приобретенные пороки сердца, первичные кардиомиопатии); острые и хронические соматические заболевания; злоупотребление алкоголем и курение; повышенная масса тела; известные причины нарушения электролитного баланса организма.

Критериями включения в основную группу явились профессиональная принадлежность к машинистам локомотивов, данные ЭКГ в покое с регистрацией постоянных или транзиторных нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения.

Всем пациентам были выполнены клиническое обследование, ЭКГ в 12 стандартных отведениях в состоянии покоя, при ВЭМ-стресс-тесте, при холтеровском мониторировании (СМЭКГ) на аппарате «Кардиотехника 4000»; эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «Vingmed Vivid Five» (*General Electric*) в М- и В-режимах, постоянно волновом и импульсном режимах, рассчитывалась фракция выброса по Симпсону.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с помощью программной системы «Statistica for Windows» (версия 5.11). Выполнялись построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных; определение типов распределений данных; расчет частотных таблиц, как одномерных, так и многоуровневых; расчет элементарных статистик; расчет корреляционных матриц на основе линейной корреляции и непараметрических методов. Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании у 983 обследованных выявлены различные изменения ЭКГ, требующие исключения патологии сердечно-сосудистой системы и решения вопроса о возможности продолжать профессиональную деятельность, что составило 26,5%. У 310 человек на ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях выявлялись синдром ранней реполяризации (в 104 случаях в сочетании с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса, в 48 случаях – с единичной предсердной и в 72 – с единичной желудочковой экстрасистолией), у 240 человек – картина неполной блокады правой ножки пучка Гиса (в сочетании с единичной предсердной экстрасистолией в 36 случаях, с единичной желудочковой экстрасистолией – в 53), у 120 – единичная предсердная, а у 143 – единичная желудочковая экстрасистолия, менее 5 в минуту. В 30 случаях отмечалась СА блокада в виде однократного эпизода. Было зарегистрировано 446 пациентов с такими ЭКГ-данными, что составило 12,0% от всех обследованных машинистов.

Особенностью этих 446 машинистов явились результаты ЭКГ-исследования при выполнении стресс-теста и СМЭКГ. При выполнении нагрузки картина синдрома ранней реполяризации нивелировалась, СА-блокада, предсердная и желудочковая экстрасистолия не регистрировались, неполная блокада правой ножки пучка Гиса была без динамики. При выполнении СМЭКГ у них отсутствовало нарастание степени блокады, не отмечалось нарушений процессов реполяризации ишемического характера, картина синдрома ранней реполяризации нивелировалась при выполнении нагрузок. Количество пред-

сердных и желудочковых экстрасистол не превышало 15 в час. Эпизодов парной экстрасистолии, предсердных или желудочковых тахикардий выявлено не было.

У 537 из 3700 обследованных на ЭКГ в состоянии покоя выявлялись изменения в виде частой предсердной и/или желудочковой экстрасистолии (более 5 в минуту), более одного эпизода СА- или АВ-блокады, НПР в виде косонисходящей депрессии сегмента ST, двугорбого или отрицательного неравностороннего зубца Т. Эту группу из 537 пациентов отличали более частое развитие нарушений ритма сердца и проведения, чем в вышеуказанной группе из 446 человек, а также НПР иного характера.

Наиболее часто на ЭКГ в покое встречались нарушения процессов реполяризации (10%), желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (9,4 и 6% соответственно). Клинических проявлений и гемодинамических нарушений при регистрируемых нарушениях ритма сердца не было. СА-блокада была II степени 1-го типа, АВ-блокада – I степени и II степени 1-го типа. Наджелудочковая тахикардия носила пароксизмальный характер, регистрировалось от 5 до 15 комплексов. Под нарушением процессов реполяризации понимали изменения на ЭКГ не менее чем в двух смежных отведениях с формированием инвертированных или двухфазных зубцов Т, а также подъем или депрессию сегмента ST.

В рамках проводимого обследования у всех 3700 пациентов был выполнен ВЭМ-стресс-тест с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Работоспособность обследованных была в пределах средних значений, максимальное потребление кислорода – $8,9 \pm 0,5$ МЕТ. Признаков сердечной, коронарной недостаточности при проведении пробы не отмечалось. Наиболее часто на ЭКГ с нагрузкой, аналогично данным ЭКГ в покое, встречались нарушения процессов реполяризации (10,4%), желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (10 и 5% соответственно). Как было указано, у 446 человек с редкими НРС и проведения, а также НПР в виде синдрома ранней реполяризации такие ЭКГ-проявления были нивелированы во время ВЭМ-стресс-теста.

Для 537 человек с НПР и НРС более частого характера особенностью ЭКГ при ВЭМ-стресс-тесте было развитие и купирование в ряде случаев нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения в сердце в ответ на нагрузку. Наиболее часто в ответ на нагрузку развивались нарушения процессов реполяризации, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия (113, 84 и 37 случаев, изменение на 30,0; 37,0 и 10,6% соответственно). Чаще купировались желудочковая экстрасистолия, НПР и желудочковая экстрасистолия (33, 27 и 22 случая, изменение на 9,4; 7,2 и 4,0% соответственно). СА- и АВ-блокады в ответ на нагрузку были купированы у всех пациентов, что свидетельствовало о функциональном характере изменений на ЭКГ (100%). Купированные в ответ на нагрузочную пробу аритмии сердца расценивались как брадикар-

Частота отклонений ЭКГ от нормы при выполнении суточного мониторирования (n = 3700)

ЭКГ-нарушения	Частота	
	абс.	%
Наджелудочковая экстрасистолия ¹	301	8,1
Желудочковая экстрасистолия ²	423	11,4
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия ³	19	0,5
СА-блокада ⁴	15	0,4
АВ-блокада ⁵	28	0,7
Нарушения процессов реполяризации	459	12,4

¹ – С ЖЭ в 221 случае (73,0 %), с ПНЖТ в 19 случаях (6,0 %), с СА-блокадой в 3 случаях (1,0 %), с АВ-блокадой в 5 случаях (1,6 %), с НПР в 140 случаях (46,5 %); ² – С ПНЖТ в 9 случаях (2,0 %), с СА-блокадой в 3 случаях (0,7 %), с АВ-блокадой в 8 случаях (2,0 %), с НПР в 384 случаях (91,0 %); ³ – С НПР в 15 случаях (79,0 %); ⁴ – С НПР в 4 случаях (27,0 %); ⁵ – С НПР в 7 случаях (25,0 %).

симые. На нагрузочной ЭКГ имелся ряд сочетаний нарушений ритма сердца и проводимости и нарушений процессов реполяризации. В результате изолированные тахизависимые нарушения ритма сердца отмечались в 101 случае (2,8 %). Изолированное развитие НПР выявлено в 50 случаях.

Изолированные брадиказисимые нарушения ритма сердца на нагрузке нормализовались в 80 случаях (19 %). Кроме того, в 16 случаях отмечено исчезновение в ответ на ВЭМ-стресс-тест брадиказисимых аритмий в сочетании с НПР.

В рамках проводимого обследования у всех 3700 пациентов выполнялось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Его результаты показаны в таблице.

Как видно из данных таблицы, при СМ ЭКГ наиболее часто встречались нарушения процессов реполяризации

(12,4 %), желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия (11,4 и 8,1 % соответственно).

При клиническом обследовании у 446 человек с редкими изменениями на ЭКГ в покое, при ВЭМ-стресс-тесте и при СМ жалобы отсутствовали, отклонений от нормы не зарегистрировано. ЭхоКГ-исследование отклонений в размерах сердца не выявило, нарушения клапанного аппарата, глобальной и локальной сократительной способности отсутствовали. Таким образом, 446 пациентов с вышеуказанными ЭКГ-изменениями признаны здоровыми, а сами изменения – клинически незначимыми. Это составило 12,0 % от всех обследованных машинистов.

У 537 пациентов из 984 (54,7 %) отклонения на ЭКГ в большинстве случаев были проявлением каких-либо известных заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом учитывались как отдельные ЭКГ-нарушения, так и их сочетания.

На основании результатов инструментальных и лабораторных были диагностированы следующие заболевания (рис. 1).

Эссенциальная артериальная гипертензия оказалась на 1-м месте по частоте выявления. ИБС заняла 4-е место по причине профессиональной дисквалификации и увольнения с занимаемой должности при выявлении такого заболевания согласно ведомственным приказам. На 2-м месте оказались токсическая и калийдефицитная кардиомиопатии.

Частота ряда заболеваний, диагностированных при обследовании 3700 машинистов, имела тенденцию к росту. Как видно из рис. 2, у машинистов в течение 5 лет отмечалось достоверное увеличение частоты случаев диагностики артериальной гипертензии и токсической КМП (соответственно 55–71 и 11–18, p<0,05). Остальные заболевания не имели существенной динамики (рис. 2).

При постановке диагноза на 3-м месте по численности оказалась группа пациентов, у которых изменения на ЭКГ нельзя было отнести к известным нозологическим формам. Таким образом, на основании результатов обследования у 53 машинистов диагностированные изменения на ЭКГ не могли быть объяснены каким-либо известным заболеванием. Эти люди считали себя здоровыми, у них не было указаний на какие-либо заболевания, отсутствовали вредные привычки. Однако у всех этих пациентов имелись указания на работу в профессии, связанной с регулярным психоэмоциональным стрессом. С учетом этого сделано предположение о развитии хронической кардиомиопатии вследствие психоэмоционального перенапряжения, согласно известной современной позиции [2, 8].

Среди ежегодно обследуемых на протяжении 5 лет наблюдения машинистов отмечена четкая тенденция к увеличению числа пациентов с вероятным развитием хронической кардиомиопатии вследствие психоэмоционального перенапряжения с 0,16 % в 2003 г. до 0,4 % в 2007 г. среди всей кардиальной патологии. Определен процент этого заболевания среди всей остальной патологии (рис. 3).

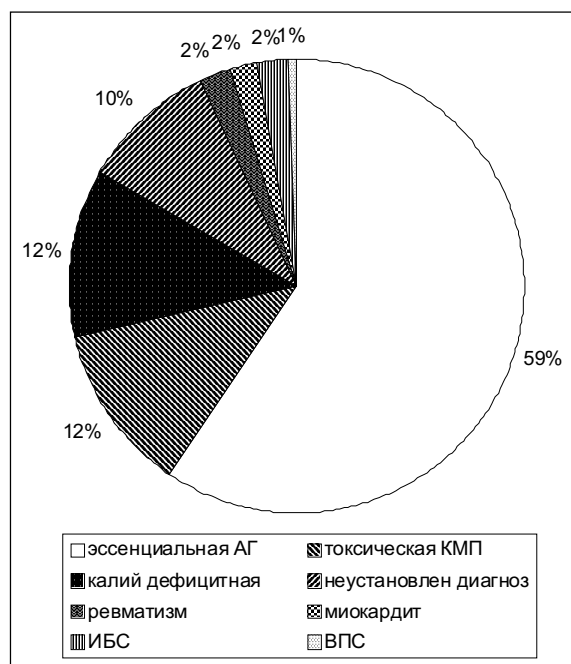


Рис. 1. Результаты клинического анализа выявленных ЭКГ-нарушений и структура диагностированной кардиальной патологии

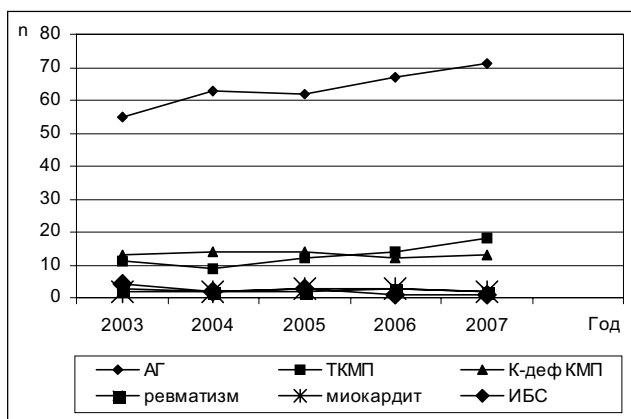


Рис. 2. Динамика диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы у машинистов в течение 5 лет

Особенности профессиональной деятельности машинистов создают основу для развития хронического психоэмоционального стресса. Исходя из данных литературы и современных представлений о физиологии стрессорного ответа, можно предположить, что развитие таких заболеваний, вероятно, является следствием приспособительных реакций на хронический стресс. Это согласуется с известным положением о нейроэндокринной реализации стресса. Известное положение о возникновении иммуносупрессии в ответ на стрессорное воздействие позволяет объяснить развитие воспалительных заболеваний у обследованного контингента [5, 6].

Все обследованные характеризовались сохраненной работоспособностью, отсутствием активно предъявляемых жалоб. Однако несмотря на это, у 983 из них (26,5%) на ЭКГ выявлены нарушения ритма, внутрисердечного проведения и нарушения процессов реполяризации.

12,0% всех машинистов с изменениями на ЭКГ были признаны здоровыми, а отклонения на ЭКГ – нормой.

У 537 пациентов (14,5% из 3700 человек) были зарегистрированы клинически значимые ЭКГ-нарушения и выявлены различные заболевания ССС. Основными ЭКГ-нарушениями у машинистов явились наджелудочковая экстрасистолия (у 81 из 1000 обследованных), желудочковая экстрасистолия (у 114 из 1000 обследованных), нарушения процессов реполяризации (у 130 из 1000 обследованных). Реже выявлялись СА-блокады (у 40 из 1000 обследованных), АВ-блокады (у 70 из 1000 обследованных) и пароксизмы наджелудочковой тахикардии (у 50 из 1000 обследованных). При этом тахизависимые нарушения с учетом сочетаний выявлены в 96 (2,6%), брадизависимые нарушения – в 51 (0,5%) случае. Частота выявления ЭКГ-нарушений нарастала с 0,4 до 2% за пятилетний период наблюдения.

Из 537 пациентов с ЭКГ-изменениями у 484 (90%) диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы, верифицированные по МКБ-10, среди которых ведущее место занимали эссенциальная артериальная гипертензия (59%), токсическая кардиомиопатия на фоне

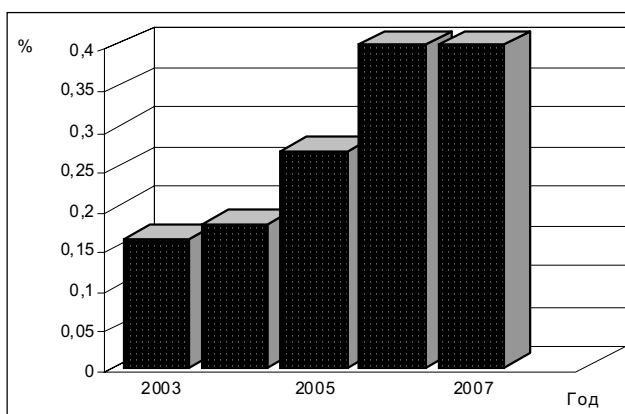


Рис. 3. Динамика выявления СКМП ПЭП у машинистов железнодорожного транспорта

злоупотребления алкоголем (12%), калийдефицитная кардиомиопатия (12%), воспалительные заболевания миокарда и эндокарда (4%), ИБС (2%). Ведущее место артериальной гипертензии среди всей кардиальной патологии у машинистов железнодорожного транспорта отмечается и в других исследованиях. Так, в работах А. З. Цфасмана [4] подчеркивается высокая частота развития эссенциальной артериальной гипертензии у машинистов, связываемая с высоким уровнем хронического психоэмоционального напряжения.

У 53 пациентов с изменениями на ЭКГ (10% случаев, или 14,3 случаев на 1000) выявленные нарушения ритма и проводимости и нарушения реполяризации были объяснены развитием стрессорной кардиомиопатии на фоне хронического психоэмоционального перенапряжения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильк, М. Ф. Медицинское обеспечение безопасности движения поездов / М. Ф. Вильк. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: РАПС, 2002. – 294 с.
2. Гаврилова, Е. А. Стрессорная кардиомиопатия. Спортивное сердце / Е. А. Гаврилова. – М.: Советский спорт, 2007. – 200 с.
3. Сидоренко, Б. А. Психоэмоциональное напряжение и ишемическая болезнь сердца / Б. А. Сидоренко / отв. ред. А.И. Сауля. – Кишинев: Штиинца, 1988. – 150 с.
4. Цфасман, А. З. Внезапная сердечная смерть и ее профессиональные аспекты / А. З. Цфасман. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЦНМО, 2003. – 301 с.
5. Ezo, S. Behavioral lifestyle and mental health status of Japanese factory workers / S. Ezo / Prev. Med. – 1994. – Vol. 23. – № 1. – P. 98–105.
6. Grizzli, G. Physiology of Stress / G. Grizzli. – Jones and Bartlett Publishers, 2007. – 48 p.
7. Jovanovic, J. The cardiovascular disorders and drivers ability / J. Jovanovic // Medicine and biology. – 1997. – Vol. 4. – № 1. – P. 51–56.
8. Maron, B. J. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B. J. Maron [et al] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1807–1816.
9. Wang, P. D. Coronary heart disease risk factor in urban bus drivers / P. G. Wang / Public Health. – 2001. – Vol. 115. – P. 261–264.

РЕЗЮМЕ*В. С. Василенко, С. А. Бондарев*

Заблеваемость сердечно-сосудистой системы у лиц, испытывающих хроническое профессиональное психоэмоциональное перенапряжение

Особенности заболеваемости сердечно-сосудистой системы под воздействием хронического профессионального психоэмоционального стресса изучены на примере машинистов железной дороги. У этого контингента изменения на ЭКГ выявляются в 14,5% случаев (основными являются желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, а также нарушения процессов реполяризации). Основными заболеваниями ССС, развившимися за годы профессиональной деятельности машинистов, являются по частоте встречаемости эссенциальная артериальная гипертензия, с равной частотой – токсическая и калий-дефицитная кардиомиопатии, далее – стрессорная кардиомиопатия вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения.

Ключевые слова: машинисты, распространенность, артериальная гипертензия, кардиомиопатия.

SUMMARY*V. S. Vasilenko, S. A. Bondarev*

Coronary heart disease risk factors in people working under constant professional psychoemotional strain

Specificity of cardio-vascular disorders under constant professional psychoemotional strain was investigated in locomotive drivers. Some changes in the ECG readings were found in 14.5% of the cases, the main being ventricular and supraventricular extrasystole and repolarization impairment. The most common disorders in the cardiovascular system of the locomotive drivers were essential arterial hypertension (1st place), toxic and potassium deficient cardiomyopathy (2d place), and stress-induced cardiomyopathy as a result of psychoemotional overstrain

Key words: locomotive drivers, morbidity, arterial hypertension, cardiomyopathy.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.13/16-089.28/29:620.165.29

**В. М. Седов, И. Ю. Сенчик,
П. П. Бельтюков, И. А. Кравцова,
О. Ю. Николаева, М. А. Моногарова**

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ГЕРМЕТИЗИРУЮЩЕЙ ПРОПИТКИ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ФТОРЛОН-ЛАВСАНОВЫХ ПРОТЕЗОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Изделия из фторлон-лавсана (нити, ленты, сосудистые заменители) широко применяются в хирургии. Однако синтетические сосудистые протезы из фторлон-лавсана обладают значительной хирургической порозностью, и их использование без герметизирующей пропитки не всегда возможно [6]. Кроме этого, инфицирование синтетического протеза является абсолютным показанием к его замене [2].

Цель исследования: разработка герметизирующей пропитки с антимикробными свойствами для покрытия имплантируемых сосудистых протезов из фторлон-лавсана и экспериментальное изучение свойств разработанной химической композиции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На кафедре общей и биорганической химии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова была разработана композиция,

состоящая из желатина, глутарового альдегида, глицерина, цефотаксима и метронидазола.

Желатиновая пропитка по своему химическому составу идентична плазмозаменителям на основе желатина, которые успешно используются уже в течение многих лет. Молекула желатина содержит фрагменты $\alpha 1$ и $\alpha 2$ полипептидных цепей коллагена, которые соединены между собой ограниченным числом поперечных связей [3]. Поэтому желатиновые массивы представляют собой «организованный» гель, который имеет множество ячеек, куда «забираются» молекулы цефотаксима, метронидазола и глицерина.

Введение цефотаксима и метронидазола в «организованный» гель желатина, имеющего в своей структуре карбоксильные и электронизбыточные центры, обеспечивает пролонгацию действия антимикробных препаратов за счет иммобилизации в матрицу желатина [4]. Даже будучи заполненными, такие ячейки сохраняют определенную свободу перемещения в пространстве, что обеспечивает практически однородное распределение иммобилизованного вещества [3].

Для получения более прочной связи был использован глутаровый альдегид, который образует олигомеры, сшивающие полипептидные цепи желатина [1].

Включение в пропитку глицерина обеспечивает сосудистому протезу пластичность, так как он выполняет роль пластификатора [3].

Фрагменты сосудистых протезов с пропиткой подвергались стерилизации, которая проводилась четырьмя методами: гамма-облучением, автоклавированием, пероксидо-плазменным и озонированием [5].

Микробиологические исследования проводились диффузионным методом на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, в качестве носителя мы использовали одинаковые фрагменты протеза с пропиткой.

В составе герметизирующей пропитки с антимикробными свойствами единственным реактивным веществом является глутаровый альдегид, а точнее – его свободные альдегидные группы. Для определения количества свободных альдегидных групп, не связанных с желатином в данной пропитке, проводилось меркуриметрическое окисление (метод Руха и Джонсона).

С целью оценки биологической совместимости сосудистых протезов с пропиткой нами были проведены опыты по исследованию их влияния на параметры гемолитической активности комплемента в сыворотках крови, полученных от кардиологических больных. В качестве инициаторов и мишеней для действия комплемента использовали эритроциты кролика.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее перспективным методом стерилизации оказалось озонирование, так как только оно не разрушало композицию [5]. При электронной микроскопии с увеличением $\times 400$ и $\times 1000$ на поверхности фторлон-лавсанового протеза с пропиткой виден тонкий ее слой, заполняющий поры (доля закрытых пор составляет 90–100%). При испытании на изгиб, сжатие, растяжение у модифицированного протеза была отмечена высокая механическая прочность. Максимальное же гидростатическое давление, при котором сохраняется герметичность сосуда во время исследований на стенде, составило 250–300 мм. рт. ст.

В ходе микробиологических исследований была выявлена антимикробная активность фрагментов сосудистого протеза с пропиткой в отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов, таких как *S. Epidermidis*, *S. aureus 210*, *P. aeruginosa 25923* и *E. coli 439*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Включение в композицию цефотаксима дает зону угнетения роста микроорганизмов 23 мм, а дополнительное введение в состав композиции метронидазола увеличивает зону угнетения роста до 26 мм, т. е. потенцирует действие цефотаксима.

Зона подавления роста микроорганизмов сохраняется в течение 4 суток.

В ходе меркуриметрического окисления не было выявлено свободных альдегидных групп в пропитке.

Опыты по исследованию влияния пропитки на параметры гемолитической активности комплемента в сыворотке крови показали, что lag-T (время до начала эффективного гемолиза) и V_{lys} (максимальная скорость лизиса) в контрольных и опытных пробах существенно не отличались между собой и не отличались от таких же параметров для исходной сыворотки при регистрации суммарной активности комплемента.

Не было выявлено никаких существенных изменений функциональной активности СЗ после инкубации сывороток с обработанными и необработанными фрагментами протезов.

На основе полученных данных можно предположить, что желатиновое покрытие лавсанового протеза, приго-

товленное с использованием раствора глутарового альдегида, раствора глицерина, цефотаксима и метронидазола, не оказывает существенного влияния ни на суммарную активность комплемента, ни на функциональную активность СЗ, т. е. является иммунорезистентным.

ВЫВОДЫ

На основе полученных данных можно сделать вывод, что модифицированный текстильный лавсановый протез обладает удовлетворительными биомеханическими свойствами, нулевой хирургической порозностью, иммунологической инертностью, антимикробной активностью и сохраняет эти качества после озонирования. Наличие пропитки позволяет снизить объем кровопотери при имплантации протеза, а антимикробный компонент – риск нагноения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Леменов, В. Л.* Создание новых типов сосудистых протезов – перспектива развития ангиохирургии / В. Л. Леменов [и др.] // Тез. докл. Объединенной конф. ангиологов. – Тбилиси, 2000. – С. 132–133.
2. *Липская, Г. Ф.* Принципы создания антибактериальных сосудистых протезов и первый опыт их клинического применения / Г. Ф. Липская [и др.] // Тез. докл. Объединенной конф. ангиологов. – Тбилиси, 2000. – С. 133–134.
3. *Филатов, А. Н.* Первые наблюдения по применению новых отечественных сосудистых протезов / А. Н. Филатов [и др.] // Вопросы гематологии, консервирования крови и тканей. – М., 1991. – В. 12. – С. 273–276.
4. *Шалимов, А. А.* Полимерные хирургические материалы с пролонгированным антимикробным действием / А. А. Шалимов [и др.] // Полимеры в мед. – 1997. – № 1. – С. 19–26.
5. *Daubaeva, A. A.* Effect of ozone on antibiotic sensitivity of microorganisms / A. A. Daubaeva, G. T. Baizakova // Stomatology. – 2003. – № 2. – P. 36–38.
6. *Kozenkov, A. N.* Surgical treatment of patients with diffuse arterial lesions in lower extremities / A. N. Kozenkov [et al] // Annals RCS of RAMS. – 1996. – № 5. – P. 89–100.

РЕЗЮМЕ

В. М. Седов, И. Ю. Сенчик, П. П. Бельтюков, И. А. Кравцова, О. Ю. Николаева, М. А. Моногарова

Разработка и исследование свойств герметизирующей пропитки с антимикробными свойствами для фторлон-лавсановых протезов, используемых в сосудистой хирургии

На кафедре общей и биорганической химии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова была разработана герметизирующая пропитка с антимикробными свойствами на основе желатина с включением глицерина, цефотаксима и метронидазола. В ходе микробиологических и биохимических исследований было установлено, что модифицированный протез обладает удовлетворительными биомеханическими свойствами, нулевой хирургической порозностью, иммунологической инертностью, антимикробной активностью.

Ключевые слова: герметизирующая пропитка, антимикробные свойства, пролонгированное действие, желатин, раствор глутарового альдегида, глицерин, цефотаксим, метронидазол, озонирование.

SUMMARY

V. M. Sedov, I. Yu. Senchik, P. P. Bel'tykov, I. A. Kravtsov, O. Yu. Nikolayeva, M. A. Monogarova

Development and investigation into properties of antimicrobial sealing impregnation specific lavsan prostheses used in vascular surgery

A sealing impregnation including gelatin, some quantity of glycerin, cefotaxime and metronidazole as basic elements and possessing antimicrobial properties was developed at the department of General and Bioorganic Chemistry of Saint-Petersburg State

I. P. Pavlov Medical University. Microbiological and biochemical researches have shown that a modified artificial limb has satisfactory biochemical properties, zero surgical porosity, immunological inertness, antimicrobial activity.

Key words: sealing impregnation, antimicrobial properties, prolonged action, gelatin, glutaraldehyde solutions, glycerol, cefotaxime, metronidazole, ozonation.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.831-005:616.134.9-06:616.711-002

**К. Т. Алиев, Е. В. Бондаренко,
С. А. Волкова, Д. А. Лобацевич,
А. Н. Правдина, Д. Г. Смолко**

К ВОПРОСУ О КЛИНИКЕ СПОНДИЛОГЕННЫХ НАРУ- ШЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯР- НОМ БАССЕЙНЕ

Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Хорошо известно, что позвоночная артерия, снабжающая неврологические структуры задней черепной ямки и задние отделы полушарий головного мозга, проходит в череп в поперечных отростках шейных позвонков – от СУ1 до С1. Поэтому различные дегенеративно-дистрофические поражения шейного отдела довольно часто являются патогенетическим фактором в нарушениях кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне в различные возрастные периоды – от новорожденности до пожилого и старческого возраста [1, 2, 9, 10, 12].

В целом сосудистые поражения головного мозга являются не только медико-социальной, но и общебиологической проблемой, так как это естественный путь возрастных изменений мозга, сердечно-сосудистой системы и процессов старения. Показатели смертности от васкулярно-церебральных заболеваний в России, согласно официальной статистике, – одни из наиболее высоких в мире. Считают, что в мире около 30 млн человек страдают сосудистыми заболеваниями головного мозга. В структуре смертности населения в экономически развитых странах мира болезни системы кровообращения выходят на первое место и составляют 45,6% всех случаев смерти. Васкулярно-церебральные заболевания (ВЦЗ) занимают второе место среди причин смертности: в 2002 г. в Российской Федерации смертность от ВЦЗ составила 20,8% от общего числа умерших [11]. По данным ВОЗ, в 2006 г. в мире уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний значительно превышал показатели смертнос-

ти вследствие травм и новообразований. На фоне постоянно снижающейся смертности в передовых странах Запада и увеличивающейся продолжительности жизни в России показатель смертности от васкулярно-церебральной патологии один из самых высоких в мире (247,2 на 100 тыс. населения) и занимает второе место в общей структуре смертности населения России. Поэтому ранняя диагностика сосудисто-мозговых заболеваний, в конечном итоге, преследует цель увеличения продолжительности и повышения качества жизни человека.

В результате многочисленных эпидемиологических исследований были установлены основные факторы, ведущие к развитию васкулярно-церебральной патологии от начальных признаков недостаточности мозгового кровообращения до острых сосудистых катастроф [1, 3, 11]. Большое значение в настоящее время уделяется ранней диагностике сосудисто-мозговых заболеваний, а именно – расстройств вертебрально-базиллярной системы. Одной из основных причин развития таких расстройств является нарушение проходимости магистральных артерий, в частности, экстракраниального отдела позвоночных артерий [6]. Среди причин нарушения кровотока к голове большое значение имеют дегенеративно-дистрофические поражения шейного отдела позвоночника в сочетании с атеросклерозом, иногда в сочетании с аномалией их развития – гипоплазией (реже аплазией) позвоночной артерии, патологической их извитостью, изменением конфигурации основной артерии [8, 10, 12]. Патология позвоночных артерий, в том числе и гипоплазия, в определенных условиях может способствовать или быть непосредственной причиной как хронических, так и острых форм нарушения мозгового кровообращения [7].

Целью исследования было определение клинических проявлений и вариантов диагностики спондилогенных нарушений кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне и роли гипоплазии позвоночных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 120 пациентов с нарушениями кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне. Среди них 78 мужчин (65,0%) и 42 женщины (35,0%) в возрасте от 27 до 75 лет. Комплексное обследование включало общесоматическое и неврологическое исследования, лабораторные анализы, методы нейровизуализации, в частности МРТ головного мозга, МРТ или КТ шейного отдела позвоночника, МРТ-ангиографию, дуплексное

сканирование, транскраниальную ультразвуковую доплерографию с тестом зрительной стимуляции для определения состояния регуляции кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне. В клинической картине преобладали симптомы нарушения кровообращения в вертебрально-базиллярной системе: зрительные расстройства с фотопсиями, дислексией, вестибуло-кохлеарные, мозжечковые, гипоталамические пароксизмы симпатоадреналового, вагоинсулярного и смешанного типов, синкопальные состояния. У 16 пациентов, наряду с признаками нарушения функций ствола головного мозга (продолговатого мозга), выявлены симптомы поражения передних рогов верхнешейных сегментов спинного мозга, т. е. можно было диагностировать миелобульбарную ишемию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что у преобладающего большинства пациентов выявляются дегенеративно-дистрофические поражения шейного отдела позвоночника в виде деформирующего спондилоартроза или неоартроза полуполных отростков (у 88,5%) на фоне остеохондроза дисков, изредка на фоне врожденной аномалии позвоночника (конкресценция тел шейных позвонков – у 9, аномалии Киммерле – у 14). У пациентов молодого возраста (до 35 лет – всего 41 человек) часто (в 85,5% случаев) при обследовании сосудистой системы выявлялась гипоплазия одной из позвоночных артерий. Среди них диаметр левой позвоночной артерии был в 1,5 раза шире правой, в которой наблюдалась гипоплазия, и диаметр ее составлял от 1,6 до 1,9 мм. Только у 8 пациентов диаметр левой позвоночной артерии был меньше правой и составлял 1,8 мм. При доплерографическом обследовании у всех пациентов с гипоплазией отмечались низкие скоростные и объемные показатели кровотока в гипоплазированной позвоночной артерии. При дуплексном сканировании и МРТ-ангиографии визуализировалась гипоплазия: у 38 пациентов правой позвоночной и у 3 пациентов левой позвоночной артерий. В клинической картине обращали на себя внимание высокая частота головокружений, которые сопровождались вегетативными расстройствами в виде тошноты, рвоты, обильного гипергидроза – у 94,3%; статокINETические нарушения – у 81,35%; координаторные расстройства – у 75%; периодически возникающие головные боли в затылочной области – у 89,25%. Следует отметить, что только у 2 пациентов с гипоплазией правой позвоночной артерии ($d=1,9$ мм) клинические проявления нарушений кровотока отсутствовали, а сама гипоплазия была диагностической находкой.

Наш опыт и данные литературы свидетельствуют, что из всех ветвей дуги аорты наиболее подвержены аномалиям именно позвоночные артерии. Клинико-патогенетическая особенность связана также с уникальным топографо-анатомическим расположением и тесной связью позвоночной артерии с шейным отделом позвоночника.

Позвоночные артерии являются самыми крупными ветвями подключичных артерий. Они отходят от начального их отдела до места вступления *a. subclavia* в межлестничный промежуток шеи. По топографическому принципу позвоночные артерии принято делить на 3 отдела: предпозвоночный – от начала до входа артерии в отверстия поперечных отростков шейных позвонков; позвоночный (внутриканальный, поперечноотростковый) и интракраниальный отделы. Согласно Международной анатомической терминологии, позвоночная артерия, идущая от безымянной артерии справа и от подключичной артерии слева, имеет 4 анатомических сегмента. Первый сегмент – от начала артерии до ее входа в отверстия поперечных отростков С6 или С5-позвонков. Второй сегмент проходит через отверстия поперечных отростков С6-С2. Третий сегмент, на протяжении которого артерия огибает дугу атланта, пронизывает твердую мозговую оболочку на уровне большого затылочного отверстия. Четвертый сегмент начинается от точки прободения артерией твердой мозговой оболочки и продолжается до слияния с другой позвоночной артерией (на границе между мостом и продолговатым мозгом), где формируется базилярная артерия. Последняя делится в межжюкковой ямке на две задние мозговые артерии. Каждая из этих крупных артерий отдает большие и короткие огибающие ветви, а также мелкие глубокие пенетрирующие артерии. Область кровоснабжения вертебрально-базиллярной системы охватывает различные в функциональном и филогенетическом отношении отделы мозга. Она включает кровоснабжение шейного отдела спинного мозга, мозгового ствола и мозжечка, части таламуса и гипоталамической области, затылочной доли, задних и медиобазальных отделов височных долей мозга.

К особенностям экстракраниальных отделов вертебрально-базиллярной системы относится расположение позвоночных артерий в отверстиях костного канала поперечных отростков шейных позвонков, легко смещающихся относительно друг друга при движениях головы и шеи. Кроме того, они тесно прилегают к телам позвонков. При этом даже в обычных физиологических условиях происходит компрессия и ограничение кровотока в одной или обеих артериях. В норме кровообращение в них обычно не нарушается в силу достаточных компенсаторных возможностей. Положение меняется при гипоплазии или атеросклеротических стенозах артерий [8]. Раннему формированию нарушений гемодинамики в вертебрально-базиллярном бассейне способствует большая уязвимость его по сравнению с каротидной системой в силу анатомо-физиологических особенностей в совокупности с аномалиями развития сосудов вертебрально-базиллярной системы [10, 13].

Длина позвоночной артерии, около 25 см, причем левая длиннее правой. Диаметр обеих позвоночных артерий колеблется в пределах от 3 до 6 мм, при этом левая позвоночная артерия обычно шире правой у правшей. Минимальный диаметр правой позвоночной артерии равен 3,18 мм, максимальный – 4,15 мм, средний – 3,69 мм. Для левой позвоночной артерии минимальный диаметр

равен 3,18 мм, максимальный – 4,77 мм, в среднем – 3,85 мм. Асимметрия позвоночных артерий, как правило, встречается довольно часто. По данным Е. В. Шмидта, в 50% случаев диаметр левой позвоночной артерии вдвое шире диаметра правой. У женщин диаметр позвоночных артерий значительно меньше, чем у мужчин [11].

Аномалии позвоночных артерий (гипоплазия, аномалии отхождения, расположения и вхождения артерий и др.) являются анатомо-физиологической предпосылкой к развитию вертебрально-базилярной недостаточности и встречаются в 20–35% случаев у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в этом бассейне [8, 12, 14].

В литературе гипоплазию позвоночной артерии рассматривают как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани, однако отсутствуют данные о ее частоте у людей с наследственной патологией соединительной ткани.

Критерием постановки диагноза является уменьшение диаметра позвоночной артерии менее 2 мм. Диаметр гипоплазированной позвоночной артерии не превышает 2–2,8 мм [13]. Среди патологии позвоночных артерий примерно у 13% пациентов выявляется гипоплазия этой артерии. Однако единой договоренности в отношении диаметра сосуда нет, и в некоторых работах признаком гипоплазии позвоночных артерий считалось уменьшение наружного диаметра менее 3 мм, что встречалось в 6% случаев при обследовании 50 здоровых людей [16].

Распространенность гипоплазии позвоночной артерии в популяции 5–10% (1,8). В 3% случаев одна из позвоночных артерий может вообще отсутствовать.

Различные сведения о распространенности гипоплазии позвоночных артерий, по данным литературы, связаны с использованием разных методов ее выявления.

Так, при магнитно-резонансной ангиографии с использованием томографа *Siemens 1,5 Тл* с болюсным внутривенным введением 10 мг магневиста и последующей компьютерной обработкой односторонняя гипоплазия позвоночной артерии с внутренним диаметром менее или равном 2 мм определена у 106 (35,2%) человек из исследованных 306 здоровых людей; у 3,4% выявлена двусторонняя гипоплазия позвоночных артерий [13]. По данным ультразвукового дуплексного сканирования позвоночных артерий на ультразвуковом сканере *Sonus 5500*, при измерении в межпозвоноковом промежутке С5-С6 из 407 здоровых людей гипоплазия позвоночных артерий с внутренним диаметром менее или равном 2 мм встречалась в 15,8% случаев (7,8% – правая позвоночная артерия и 8% – левая). В другой работе среди больных с различными вариантами синдрома позвоночной артерии, по данным ультразвукового дуплексного и триплексного сканирования, гипоплазия одной из позвоночных артерий была выявлена в 23,9% случаев [12]. У больных с односторонней аномалией Киммерле гипоплазия позвоночных артерий выявляется в 43% случаев, а у больных с двусторонней аномалией Киммерле – в 73%.

Таким образом, гипоплазия позвоночных артерий является одним из значимых предикторов, которые лежат

в основе нарушений кровотока в вертебрально-базилярном бассейне и нередко сочетают в себе причины и механизмы сосудистой недостаточности. Однако не всегда удается выделить роль гипоплазии позвоночной артерии в развитии особенностей клинических проявлений дисциркуляции в вертебрально-базилярной системе.

В лечебные комплексы у пациентов со спондилогенными нарушениями кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне включали мягкие методики мануальной терапии (миофасциальный рилиз шейных мышц), повторные курсы ноотропных, нейропротекторных и вазоактивных препаратов. Используя различные шкалы для оценки динамики неврологического статуса, нами получены достоверные данные о терапевтическом эффекте таких препаратов, как кортексин, глиатилин, мексидол, антистаксидр.

К настоящему времени в отечественной и зарубежной литературе особенности клинической картины в вертебрально-базилярном бассейне при гипоплазии позвоночных артерий исследованы еще недостаточно. Поэтому требуется дальнейшее накопление и анализ алгоритма ранней диагностики и лечебной тактики при таких аномалиях на фоне дегенеративно-дистрофических поражений шейного отдела позвоночника.

Гипоплазия позвоночных артерий проявляется в 90% случаев головокружением в совокупности с вегетативными расстройствами в виде тошноты, рвоты, обильного гипергидроза; статокINETическими и координаторными нарушениями, а также головными болями в затылочной области. Недооценка роли гипоплазии экстракраниальных отделов позвоночных артерий является одной из распространенных диагностических ошибок и причиной безуспешного медикаментозного лечения недостаточности кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне. Стратегическая задача при диагностике и лечении гипоплазии позвоночной артерии состоит в выявлении данной патологии на ранней стадии, определении ее клинической значимости, мониторинге больного, определении тактики медикаментозной терапии либо малоинвазивного лечения (блокада звездчатого узла 0,5%-м раствором новокаина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин, Н. В. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базилярной системе / Н. В. Верещагин // *Consilium Medicum*. – 2003. – Т. 5. – № 2. – С. 56–61.
2. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. – М.: Медицина, 1997. – 228 с.
3. Виленский, Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б. С. Виленский. – СПб.: Искусство России, 1999. – 336 с.
4. Виленский, Б. С. Современная тактика борьбы с инсультом / В. С. Виленский. – СПб.: Фолиант, 2005. – 288 с.
5. Гогин, Е. Е. Цереброваскулярные осложнения гипертонической болезни: дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты / Е. Е. Гогин, В. И. Шмырев // *Терапевт. архив*. – 1997. – № 4. – С. 5–10.
6. Жулев, Н. М. Инсульт экстракраниального генеза / Н. М. Жулев [и др.]. – СПб.: СПбМАПО, 2004. – 588 с.

7. *Одинак, М. М.* Сосудистые заболевания головного мозга / М. М. Одинак [и др.]. – СПб.: Гиппократ, 1998.

8. *Пизова, Н. В.* Гипоплазия позвоночных артерий и нарушения мозгового кровообращения / Н. В. Пизова, Д. С. Дружинин, А. Н. Дмитриев // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 7. – С. 56–57.

9. *Скоромец, А. А.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – 7-е изд. – СПб.: Политехника, 2010. – С. 616.

10. Соматоневрология: рук-во для врачей / под ред. акад. РАМН А. А. Скоромца, проф. С. И. Рябова. – СПб.: СпецЛит, 2009. – С. 656.

11. *Суслина, З. А.* Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-информ., 2009. – 352 с.

12. *Jeng, J. S.* Evaluation of vertebral artery hypoplasia and asymmetry by color-coded duplex ultrasonography / J. S. Jeng, P. K. Yip // Ultrasound Med. Biol. – 2004. – Vol. 30. – P. 605–609.

13. *Park, J. H.* Hypoplastic vertebral artery: frequency and associations with ischaemic stroke territory / J. H. Park, J. M. Kim, J. K. Roh // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2007. – Vol. 78. – P. 954–958.

14. *Scheel, P.* Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: reference data and the effects of age / P. Scheel, C. Ruge, M. Schoning // Ultrasound Med. Biol. – 2000. – Vol. 26. – P. 1261–1266.

15. *Tarulli Andrew.* Neurology. A clinician's approach / Tarulli Andrew. – Cambridge: University press, 2011. – 225 p.

РЕЗЮМЕ

К. Т. Алиев, Е. В. Бондаренко, С. А. Волкова, Д. А. Лобацевич, А. Н. Правдина, Д. Г. Смолко

К вопросу о клинике спондилогенных нарушений кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне

Проанализированы клинические проявления и результаты нейровизуализационных исследований вертебрально-базилярного бассейна 120 собственных наблюдений с достоверным подтвержде-

нием дегенеративно-дистрофических поражений шейного отдела позвоночника (деформирующий спондилоартроз, неоартрозы полуплунных отростков, остеохондроз, конкресценция тел шейных позвонков, аномалия Киммерле). У 32 пациентов выявлена гипоплазия одной из позвоночных артерий, чаще справа у правойшей. Клиническая картина развивалась в возрасте от 27 до 75 лет и проявляется большой гаммой нарушений когнитивных функций, зрения, координации, равновесия и пароксизмов гипоталамической дисфункции. В лечебных комплексах необходимы повторные курсы вазоактивных, вентонизирующих, нейропротекторных и цитопротекторных препаратов.

Ключевые слова: спондилоартрозы шейного отдела, вертебрально-базилярная артериальная система, клиника расстройств кровообращения, нейропротекция кортексином.

SUMMARY

K. T. Aliev, E. V. Bondarenko, S. A. Volkova, D. A. Lobatsevich, A. N. Pravdina, D. G. Smolko

Symptomatology of spondylogenic circulatory impairment in the vertebrobasilar basin

We have analyzed clinical manifestations and findings of neurovisual assessment of the vertebrobasilar basin in our own experience with 120 cases of confirmed degenerative-dystrophic changes in the cervical spine (deforming spondyloarthrosis, nearthrosis of the semilunar processes, osteochondrosis, concrescence of the cervical vertebral bodies, Kimmerle anomaly). In 32 patients one of the vertebral arteries was hypoplastic, with prevalence of the right vertebral artery hypoplasia in the right-handed individuals. Symptoms became evident between the ages of 27 and 75 ys with the appearance of a wide range of disorders affecting the cognitive function, sight, coordination, balance and the development of a paroxysmal hypothalamic dysfunction.

Key words: degenerative-dystrophic changes in the cervical spine, vertebrobasilar arterial system, symptoms of circulatory impairment, neuroprotective cortexin therapy.

© Е. Н. Смолина, М. И. Кадинская, О. В. Приданцева, 2012 г.
УДК 616.37-002-036.11:616.155.2]-036.8

**Е. Н. Смолина, М. И. Кадинская,
О. В. Приданцева**

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТО-БИЛИАРНОЙ ЗОНЫ

Клиника и кафедра общей хирургии, центральная клиническая лаборатория Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

При обсуждении патофизиологических процессов при воспалении в организме человека пути развития гемо-

стаза и иммунного ответа на инфекцию традиционно рассматриваются как совершенно разные и независимые процессы. В последнее время показано, что тромбоциты, клетки, играющие ведущую роль в осуществлении гемостаза, участвуют также в регуляции реакций врожденного и приобретенного иммунитета, защите организма от вирусов и бактерий, регуляции сосудистого тонуса, в ангиогенезе и ремоделировании сосудов [2, 4–7]. Тромбоциты способны привлекать к очагу воспаления иммунокомпетентные клетки, за что в англоязычной литературе получили название «кочующие стражи порядка» (nomadic sentinels) [2, 5].

Цель: исследование возможности использования изменений количественных и функциональных характеристик тромбоцитов для оценки динамики развития воспалительного процесса при острых хирургических заболеваниях органов панкреато-билиарной зоны.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной задачи нами были обследованы 86 пациентов, получавших лечение в клинике об-

шей хирургии в 2008–2009 гг. Все пациенты были разделены на 4 группы. Первую, контрольную, составили 20 пациентов, поступивших в клинику в плановом порядке для оперативного лечения с диагнозами «хронический калькулезный холецистит» и «грыжи передней брюшной стенки». Вторую группу составили 22 пациента, поступивших в экстренном порядке с острым калькулезным холециститом. В третью вошли 26 пациентов, госпитализированных также в экстренном порядке с легким течением острого панкреатита. Четвертую группу составили 18 пациентов с тяжелым течением острого панкреатита по классификации, принятой в Атланте в 1992 г. Поставленные диагнозы были подтверждены клинико-анамнестическими данными, лабораторными исследованиями крови и ультразвуковым исследованием органов брюшной полости. Группы были сопоставимы по возрастному составу, средний возраст составил $54,5 \pm 3,5$ года, но соотношение мужчин и женщин в группах было разное. В первой – 1:1, во второй преобладали женщины (1:4), в третьей и четвертой группах большинство составили мужчины (2:1 и 3:1 соответственно).

Всем больным в первые сутки поступления выполнялись стандартные клинико-лабораторные исследования – клинический, биохимический анализы крови. Исследование агрегации тромбоцитов выполнялось на анализаторе агрегации тромбоцитов «Солар» с индуктором агрегации АДФ 2,5 мкМ. При этом в автоматическом режиме определялись 2 показателя – степень агрегации, отражающую абсолютное количество тромбоцитарных агрегатов, и скорость агрегации, косвенно отражающую функциональную активность тромбоцитов. С целью оценки прямой функциональной активности тромбоцитов проводилось исследование уровня β -тромбоглобулина плазмы крови методом иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция тромбоцитов на воспалительный процесс в исследуемых группах больных была разной. В нормальных условиях количество образуемых пластинок и их средний размер детерминированы. При этом существует обратная нелинейная зависимость между размерами тромбоцитов и их числом [3]. По нашим данным, во всех группах больных полученные показатели не выходили за пределы нормальных значений. Однако у больных с острым холециститом количество тромбоцитов было наименьшим ($191,6 \pm 23,43 \cdot 10^9/\text{л}$), а у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита отмечалась выраженная тенденция к тромбоцитозу ($463,4 \pm 76,3 \cdot 10^9/\text{л}$). При этом значения циркулирующей функциональной массы тромбоцитов, которая определяется, как произведение среднего объема тромбоцитов на их количество [3], достоверно отличались в исследуемых группах. При остром холецистите этот показатель был минимальным ($1682,5 \pm 91,3 \cdot 10^9 \text{ фл/л}$). У больных с тяжелым течением острого панкреатита отмечалось достоверное почти двукратное увеличение циркулирующей функциональной

массы тромбоцитов относительно остальных групп ($3372,8 \pm 121,1 \cdot 10^9 \text{ фл/л}$).

При сравнении агрегатограмм мы также получили отличие кривых агрегаций в четырех исследуемых группах. Наибольшая скорость и степень агрегации отмечались у больных контрольной группы (степень агрегации – $73,1 \pm 6,4\%$, скорость агрегации – $39,5 \pm 5,1$ мин). Далее, по мере уменьшения показателей, в группе больных с легким течением острого панкреатита (степень агрегации – $60,7 \pm 3,7\%$, скорость агрегации – $34,4 \pm 5,3$ мин), тяжелым течением острого панкреатита (степень агрегации – $58,9 \pm 6,1\%$, скорость агрегации – $34,3 \pm 4,9$ мин) и острым холециститом (степень агрегации – $54,5 \pm 5,8\%$, скорость агрегации – $31,8 \pm 6,0$ мин) за пределы физиологической нормы выходили только показатели агрегатограмм больных с острым холециститом.

Результаты исследования концентрации β -тромбоглобулина плазмы крови полностью подтверждали значения показателей агрегатограмм и изменялись обратно пропорционально относительно степени агрегации. У пациентов контрольной группы уровень β -тромбоглобулина был в пределах нормы ($47,6 \pm 6,2$ нг/мл). Далее по мере увеличения у больных с легким течением острого панкреатита он равнялся $51,7 \pm 7,1$ нг/мл, при тяжелом течении острого панкреатита – $71,9 \pm 8,0$ нг/мл, и наибольшее значение отмечалось в группе больных с острым холециститом – $110,3 \pm 12,4$ нг/мл.

Таким образом, при острых хирургических заболеваниях органов панкреато-билиарной зоны в начале отмечаются изменения как количественных, так и качественных свойств тромбоцитов, которые коррелируют с клиническим течением заболевания.

При остром холецистите отмечается уменьшение количества тромбоцитов, увеличение их среднего объема, т. е. омоложение тромбоцитов [1, 3] и, как следствие, снижение циркулирующей функциональной массы тромбоцитов. Снижение скорости и степени агрегации свидетельствует о том, что на момент выполнения нашего исследования уже произошло потребление тромбоцитарного пула при развитии острого воспаления. Это же подтверждается наибольшим титром β -тромбоглобулина, говорящим о том, что при остром холецистите тромбоциты наиболее функционально активны, вследствие чего их количество могло уменьшиться, а костный мозг восполнил это уменьшение за счет молодых клеток. При легком течении острого панкреатита количественные характеристики тромбоцитов незначительно отличаются от контрольной группы. При тяжелом течении острого панкреатита в большинстве случаев мы отмечаем тромбоцитоз, уменьшение среднего объема тромбоцитов (т. е. их старение [1, 3]), двукратное увеличение циркулирующей функциональной массы тромбоцитов и, несмотря на это, снижение показателей агрегации. А уровень β -тромбоглобулина повышался значительно меньше, чем можно было бы ожидать при столь выраженном увеличении количества тромбоцитов. Следовательно, можно предположить, что у больных этой группы тромбоциты находятся в наименее активном состоянии.

При оценке тех же самых параметров в динамике развития заболевания мы обратили внимание на то, что в процессе течения острого процесса выявляется несколько различных вариантов реакции тромбоцитарного пула на динамику воспалительной реакции.

Первый вариант заключается в отсутствии значительных изменений как количественных, так и функциональных характеристик тромбоцитов в течение воспалительного процесса. На 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки госпитализации все показатели достоверно не изменялись. Этот вариант наиболее часто встречался у больных с легким течением острого панкреатита.

При *втором варианте* в начале острого воспаления отмечается снижение количества тромбоцитов и увеличение их среднего размера. При этом значительно снижается степень агрегации тромбоцитов и повышается уровень β -тромбоглобулина, что является признаком выраженной активации тромбоцитарного звена гемостаза со значительным потреблением тромбоцитов и выбросом молодых тромбоцитов. В дальнейшем исследуемые показатели крови нормализуются, что соответствует клинической картине. Этот вариант реакции тромбоцитарного пула характерен для острого холецистита.

Третий вариант проявляется уже исходно тромбоцитозом, уменьшением среднего объема тромбоцитов (т. е. их старением) и увеличением функционирующей массы тромбоцитов. Несмотря на это, степень агрегации тромбоцитов оказывается ниже нормы, а повышение β -тромбоглобулина значительно меньшим, чем этого можно было бы ожидать при почти трехкратном увеличении функционирующей массы. Это свидетельствует об истощении функциональных возможностей тромбоцитов [1]. Как правило, больные с такими показателями госпитализируются не в первые часы и даже не в первые дни от начала заболевания. При купировании острой патологии и появлении процессов репарации исследуемые показатели нормализуются. Чаще всего этот вариант течения мы наблюдаем у больных с тяжелым течением острого панкреатита.

Наиболее прогностически неблагоприятный – *четвертый вариант* – течения заболевания характеризуется прогрессивно нарастающей тромбоцитопенией, которая, даже несмотря на увеличение среднего объема тромбоцитов, ведет к резкому снижению функционирующей массы тромбоцитов и снижению их агрегационной способности. Кроме того, снижается и их способность секретировать β -тромбоглобулин, по уровню которого можно косвенно судить о выделении из гранул тромбоцитов и других биологически активных веществ, в том числе и тех, которые участвуют в реакциях иммунного ответа [2, 5–7]. Этот вариант отмечался у пациентов с сепсисом и СПОН. В таких случаях наиболее вероятен летальный исход.

ВЫВОДЫ

Таким образом, можно предположить, что, наряду с общепринятыми показателями динамики развития воспалительного процесса и интоксикации, такими как температура тела, количество лейкоцитов крови, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, достаточно важное значение имеют и показатели динамики тромбоцитарного пула.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурячковская, Л. И. Гетерогенность тромбоцитов человека и животных. Связь морфологических особенностей с функциональным состоянием / Л. И. Бурячковская. – М., 2007. – С. 38–41.
2. Медицинские новости. – 2008. – № 9. – С. 17–19.
3. Шитикова, А. С. Тромбоцитарный гемостаз / А. С. Шитикова. – СПб., 2000. – 227 с.
4. Blood. – 2006. – Vol. 108.
5. Blood. – 2006. – Vol. 107. – P. 4399–4406.
6. J. Immunol. – 2004. – Vol. 172. – P. 2011–2015.
7. Mieke Delvaeye. Conway / Mieke Delvaeye and M. Edward // Blood. – 2009. – Vol. 114. – P. 2367–2374.

РЕЗЮМЕ

Е. Н. Смолина, М. И. Кадинская, О. В. Приданцева

Прогностическое значение изменений тромбоцитарного гемостаза при острых хирургических заболеваниях органов панкреато-билиарной зоны

Приведены результаты исследования тромбоцитарного гемостаза у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов панкреато-билиарной зоны. У 88 пациентов с острым холециститом и острым панкреатитом исследованы показатели тромбоцитарного гемостаза (количество и объем тромбоцитов, агрегатограмма, уровень β -тромбоглобулина), оценены данные параметры в динамике развития острого воспаления. Полученные данные позволяют считать, что изменения показателей тромбоцитарного гемостаза являются важным патогенетическим критерием прогноза тяжести течения острых хирургических заболеваний органов панкреато-билиарной зоны.

Ключевые слова: острый холецистит, острый панкреатит, тромбоциты, β -тромбоглобулин, прогноз.

SUMMARY

E. N. Smolina, M. I. Kadinskaya, O. V. Pridantseva

Prognostic value of changes in the thrombocyte hemostasis in acute surgical pathology in the organs of pancreatobiliary zone

The results of investigation into thrombocyte hemostasis in patients with acute surgical pathology in the organs of pancreatobiliary zone are presented. Thrombocyte hemostasis indices (the number and volume of the platelets, aggregatogramm and β -thromboglobulin level) were assessed in 88 patients with acute cholecystitis and acute pancreatitis. The obtained data show that changes in the thrombocyte hemostasis are important pathogenetic criteria in predicting severity of acute surgical pathology in the organs of pancreatobiliary zone.

Key words: acute cholecystitis, acute pancreatitis, thrombocytes, β -thromboglobulin, prognosis.

© О. Н. Павлов, 2012 г.
УДК 616.834.15+616.342]-036.12:616.12-005.4

О. Н. Павлов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАС-ТРОДУОДЕНИТА У БОЛЬНЫХ ИБС

Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД»

Хроническая инфекция *Helicobacter pylori*, вызывая прогрессирование болезней органов пищеварения, индуцирует нарушение функциональной активности иммунной системы [2]. Хеликобактерный гастрит является источником медиаторов воспаления и активированных лимфоцитов, которые в системном кровотоке могут взаимодействовать с эндотелием и атеросклеротическими бляшками [3]. В ткани бляшек, полученных при выполнении аортокоронарного шунтирования, фрагменты ДНК *Helicobacter pylori* были обнаружены у 47,8% лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС). Причем наличие фрагментов ДНК *Helicobacter pylori* в бляшках коррелировало с наличием инфаркта миокарда в анамнезе и нестабильным течением стенокардии [6]. При инфицировании *Helicobacter pylori* более высокие титры антител против *Helicobacter pylori* отмечены у больных ИБС [4]. Высокая степень обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка связана с неблагоприятным течением ИБС и сопровождается угнетением активности антиоксидантной защиты в условиях активации процесса перекисного окисления липидов и роста уровня циркулирующих иммунных комплексов [1].

Клиническая характеристика больных ИБС

Показатель	Всего больных ИБС (n=102)
Возраст, годы (m±SD)	63,9±9,3
Количество мужчин	59 (57,8)
Стабильная стенокардия напряжения:	49 (48)
II функциональный класс	33 (67,3)
III функциональный класс	16 (32,7)
Нестабильная стенокардия:	30 (29,4)
I В класс	8 (26,7)
II В класс	14 (46,6)
III В класс	8 (26,7)
Инфаркт миокарда	23 (22,5)
В анамнезе:	
инфаркт миокарда	38 (37,2)
артериальная гипертензия	87 (85,2)
ожирение	24 (23,5)
курение	24 (23,5)
хронический бронхит	13 (12,7)
хронический гастрит	61 (59,8)
язвенная болезнь ДП	31 (30,3)
сахарный диабет 2 типа	17 (16,6)
хронический панкреатит	7 (6,8)
хронический холецистит	17 (16,6)

Таким образом, инфекция *Helicobacter pylori*, активирующая как локальный, так и системный воспалительный процесс, возможно, является дополнительным фактором риска развития и обострения ИБС.

Целью проведенного исследования было сравнительное изучение данных морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, проксимального отдела двенадцатиперстной кишки у обследованных больных в зависимости от течения ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование был включен 131 больной, находившийся на госпитализации в Дорожной клинической больнице г. Ярославля. Из них 102 больных ИБС и 29 пациентов, проходивших профилактическое стационарное обследование работников железнодорожного транспорта по медицинским приказам ОАО «РЖД», без клинически и инструментально подтвержденной ИБС, в качестве группы контроля. Средний возраст больных с ИБС, включенных в исследование, составлял 63,9±9,3 года (в группе контроля – 50,4±8,2 года).

Пациентам с клинически установленным диагнозом в плановом порядке для верификации диагноза по назначениям лечащих врачей при стабилизации состояния после информирования о целях, объеме и возможных осложнениях инвазивного исследования с согласия пациента в соответствии с правовыми аспектами оказания медицинской помощи на основании ст. 30–34 и 61 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» выполнялось эндоскопическое обследование, включающее фиброэзофагогастродуоденоскопию с биопсиями слизистой оболочки из антрального и фундального отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала с оценкой морфологических изменений проводили по визуально-аналоговой шкале согласно требованиям Модифицированной Сиднейской Системы градации гастрита [5].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6,0 (StatSoft, Inc.). Данные исследований представлены в виде mean ± sd (среднее значение ± стандартное отклонение). Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью парного *t*-теста. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование включены 102 пациента ИБС, из них 23 (22,5%) больных были с инфарктом миокарда. Обследованы 79 (77,4%) пациента со стенокардией: 30 (29,4%) с нестабильной стенокардией и 49 (48%) со стабильной стенокардией напряжения. В зависимости от течения ИБС были сформированы две группы сравнения – 53 (51,9%) больных с острым коронарным синдромом (ОКС), включающим инфаркт миокарда и нестабильную

стенокардию, и группа больных со стабильной стенокардией напряжения. Клиническая характеристика обследованных больных ИБС представлена в таблице.

Следует отметить из анамнестических данных, что средняя продолжительность ИБС в группе больных стабильной стенокардией составила 10,1 года и 6,1 года у больных ОКС, а средняя продолжительность патологии ЖКТ – 33,8 и 31,9 года соответственно.

Изучение морфологических особенностей слизистой оболочки гастроуденальной зоны в каждой группе больных проводилось по результатам цитологического и гистологического методов исследований биоптатов. Были проанализированы и сравнены морфологические показатели по каждому обследованному отделу.

У больных ОКС, по сравнению с пациентами стабильной стенокардией, в антральном отделе желудка достоверно чаще обнаруживался *Helicobacter pylori* морфологическими методами по данным как цитологии (77,4 > 57,2%; $p=0,02$), так и гистологии (96,3 > 77,6%; $p=0,004$). При этом у больных с обострением ИБС достоверно чаще выявлялась сильная степень обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (35,8 > 6,1%; $p=0,0003$), которая сопровождалась высокой степенью активности воспаления слизистой оболочки (50,9 > 26,5%; $p=0,01$). Наличие нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка достоверно чаще наблюдалось у больных ОКС (98,2 > 75,6%; $p=0,0006$), для которых также характерна сильная степень инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка мононуклеарными клетками (60,3 > 20,4%; $p=0,00001$). Вышеописанная картина хронического воспалительного процесса протекает на фоне атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка (92,5 > 77,6%; $p=0,03$) и сопровождается наличием гиперплазии эпителия (84,9 > 59,1%). Идентичные изменения наблюдались при сравнительном изучении морфологических показателей биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных ОКС и контрольной группы (рис. 1).

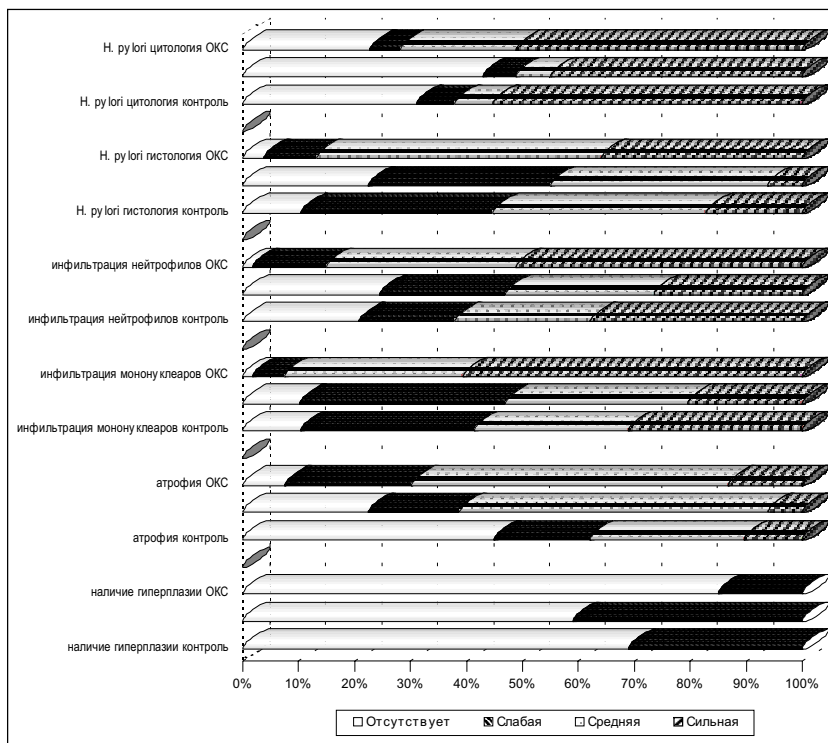


Рис. 1. Сравнительная характеристика исследования биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка

При статистическом анализе данных морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных стабильной стено-

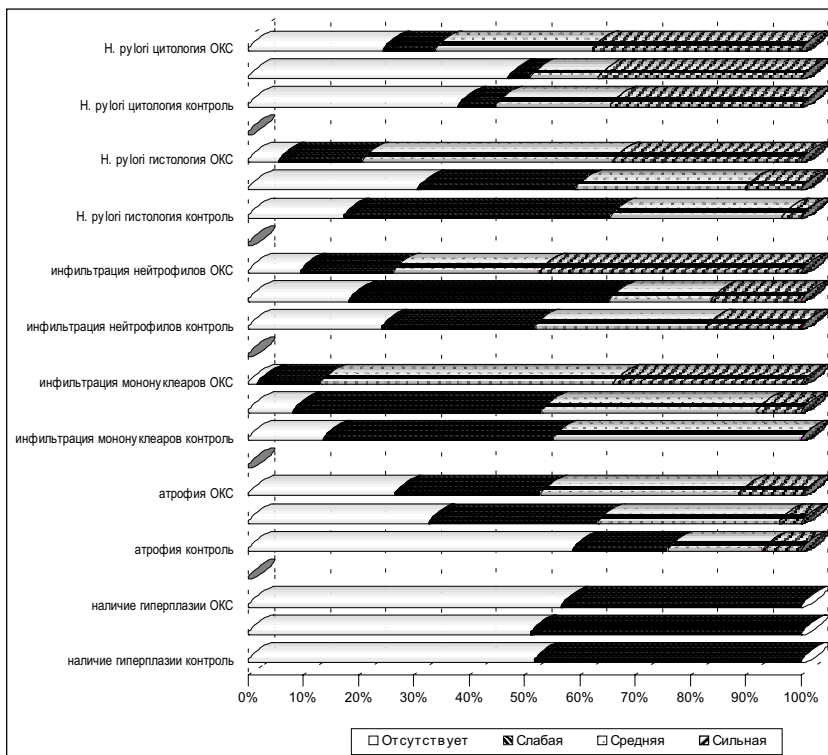


Рис. 2. Сравнительная характеристика исследования биоптатов слизистой оболочки фундального отдела желудка

кардией и контрольной группы достоверные различия выявлены лишь по наличию атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка ($77,6 > 55,2\%$; $p=0,03$), в основном за счет средней стадии атрофии ($55,1 > 27,5\%$; $p=0,01$).

Таким образом, обсеменение *Helicobacter pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка, вызывающее активное хроническое воспаление, прямо пропорционально степени обсеменения, и сопровождающееся атрофическими гиперпластическими изменениями, достоверно чаще выявляется у больных ОКС.

Длительно существующее хроническое течение хеликобактериоза характеризуется распространением обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка в проксимальном направлении. Для изучения морфологических показателей и выявления их особенностей у пациентов обследованных групп был проведен сравнительный анализ данных морфологического исследования гастробиоптатов фундального отдела желудка. В фундальном отделе желудка у больных ОКС, в отличие от пациентов стабильной стенокардией (рис. 2), достоверно чаще обнаруживался *Helicobacter pylori* по результатам как цитологического исследования ($75,5 > 53,1\%$; $p=0,01$), так и гистологического метода ($94,4 > 69,4\%$; $p=0,001$).

При этом гистологически достоверно чаще выявлялась сильная степень обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой оболочки фундального отдела желудка ($33,9 > 10,2\%$; $p=0,004$), которая у больных ОКС достоверно чаще, чем у пациентов стабильной стенокардией, сопровождалась выраженной нейтрофильной инфильтрацией

слизистой оболочки фундального отдела желудка ($47,1 > 16,3\%$; $p=0,0009$). Следует отметить, что при стабильной стенокардии в слизистой оболочке фундального отдела желудка преобладала слабая мононуклеарная инфильтрация ($44,8 > 11,3\%$; $p=0,001$), а при ОКС – сильная ($33,9 > 8,1\%$; $p=0,001$). По сравнению с контрольной группой у больных ИБС в фундальном отделе желудка достоверно чаще диагностировалась атрофия слизистой оболочки – как при стабильной стенокардии ($67,4 > 41,4\%$; $p=0,02$), так и при ОКС ($73,6 > 41,4\%$; $p=0,004$). Но если у пациентов стабильной стенокардией и контрольной группы достоверных различий по другим морфологическим показателям не было, то у больных ОКС достоверно чаще, чем у лиц без ИБС, гистологически выявлялась сильная степень обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой оболочки фундального отдела желудка ($33,9 > 3,4\%$; $p=0,001$) на фоне выраженной нейтрофильной ($47,1 > 17,2\%$; $p=0,007$) и мононуклеарной ($33,9 > 0\%$; $p=0,0004$) инфильтрации слизистой оболочки.

Таким образом, прогрессирование хеликобактерного хронического атрофического активного пангастрита чаще наблюдается у больных с нестабильным течением ИБС.

Выявленные особенности прогрессирования хеликобактериоза у больных с нестабильным течением ИБС позволяют предположить возможность распространения инфекции *Helicobacter pylori* и на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки (ДПК). Для уточнения данного предположения были сравнены результаты морфологического исследования биоптатов луковицы ДПК у обследованных пациентов. Обнаружено, что больные ОКС,

в отличие от пациентов стабильной стенокардией и контрольной группы, имеют характерные морфологические изменения в ДПК (рис. 3).

У больных ОКС достоверно чаще, чем у пациентов стабильной стенокардией ($88,7 > 40,9\%$; $p=0,00001$) и пациентов контрольной группы ($88,7 > 51,8\%$; $p=0,0002$) в луковице ДПК гистологическим методом обнаруживается *Helicobacter pylori*. Инфицирование ДПК *Helicobacter pylori* у больных ОКС по сравнению с другими группами чаще вызывало сильную степень нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки луковицы ДПК ($30,1 > 1\%$; $p=0,0001$ и $30,1 > 3,4\%$; $p=0,004$ соответственно) на фоне мононуклеарной инфильтрации ($100 > 73,5\%$; $p=0,0001$ и $100 > 79,4\%$; $p=0,0006$ соответственно). Наличие хронического воспалительного ответа на обсеменение слизистой оболочки луковицы ДПК *Helicobacter pylori* протекало у больных ОКС достоверно чаще с атрофией слизистой оболочки ($83,1 > 40,9\%$; $p=0,00001$ и $83,1 > 41,4\%$; $p=0,0001$ соответствен-

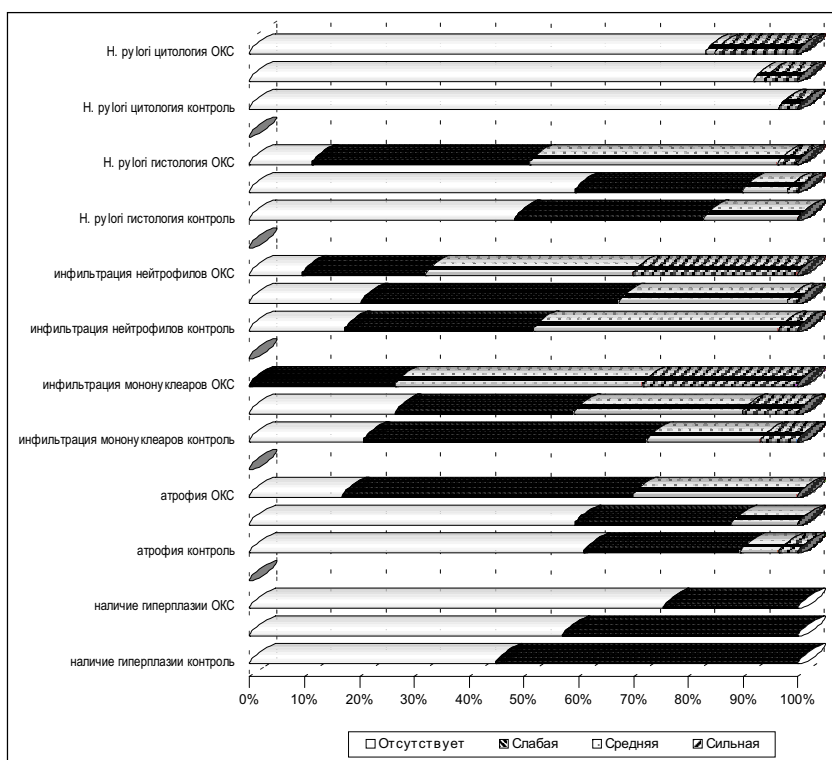


Рис. 3. Сравнительная характеристика исследования биоптатов слизистой оболочки луковицы ДПК

но) и гиперплазией эпителия ($75,4 > 57,1$ %; $p=0,04$ и $75,4 > 44,8$ %; $p=0,005$ соответственно).

Следовательно, прогрессирование хеликобактериоза, вызывающее хроническое активное воспаление в слизистой оболочке луковицы ДПК, достоверно чаще выявляется у больных ОКС.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующее заключение.

Развитие ишемической болезни сердца ассоциируется с длительно текущим хеликобактерным хроническим атрофическим пангастритом.

Нестабильное течение ишемической болезни сердца с развитием осложнений достоверно чаще наблюдается у больных с прогрессированием хеликобактериоза, характеризующегося распространением *Helicobacter pylori* на все отделы желудка и ДПК и вызывающего активное хроническое воспаление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кратнов, А. Е. Хеликобактерная инфекция и состояние антиоксидантной защиты у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца / А. Е. Кратнов, О. Н. Павлов // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 5. – С. 4–9.

2. Лазебник, Л. Б. Иммунная система и болезни органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, Т. М. Царегородцева, А. И. Парфенов // Терапевт. арх. – 2004. – № 12. – С. 5–8.

3. Arbustini, E. From plaque biology to clinical setting / E. Arbustini [et al] // Am. Heart J. – 1999. – № 138. – P. 55–60.

4. Chmiela, M. Enhanced humoral response to *H. pylori* or/and *Chlamydia* spp. as a distinctive trait of patients with coronary heart disease (CHD) / M. Chmiela [et al] // Gut. – 2002. – № 51 (Suppl. 2). – P. A77.

5. Dixon, M. F. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System / M. F. Dixon [et al] // Am. J. Surg. Pathol. – 1996. – № 20 (10). – P. 1161–1181.

6. Kowalski, M. Detection of *Helicobacter pylori* specific DNA in human atheromatous coronary arteries and its association to prior myocardial infarction and unstable angina / M. Kowalski [et al] // Dig. Liver Dis. – 2002. – № 34 (6). – P. 398–402.

РЕЗЮМЕ

О. Н. Павлов

Морфологические показатели хронического гастродуоденита у больных ИБС

Обследован 131 стационарный пациент терапевтического профиля. Из них 102 больных ишемической болезнью сердца, среди которых 53 с острым коронарным синдромом. В результате обследования выявлено, что нестабильное течение ишемической болезни сердца ассоциировано с прогрессированием инфекции *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастрит, ишемическая болезнь сердца.

SUMMARY

O. N. Pavlov

Morphological indicators of chronic gastroduodenitis in ischemic heart disease patients

The paper presents the results of examination of 131 in-patients of the therapeutic profile. 102 patients had ischemic heart disease and 53 of them had acute coronary syndrome. The examination showed that the unstable course of ischemic heart disease was associated with progression of *Helicobacter pylori* infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastritis, ischemic heart disease.

© Л. А. Шестакова, 2012 г.
УДК 616.12-005.4:616.314.17-008.1]:612.014:577.7

Л. А. Шестакова

КОРРЕКЦИЯ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С КОМОРБИДНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Кафедра внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Для выяснения механизмов различных патологических состояний все большее практическое значение приобретает изучение апоптоза [4]. Ряд авторов считают, что апоптоз является ключевым фактором в патогенезе атероск-

лероза [13]. Генерализованный атеросклероз приводит к полиорганной коморбидности, и одним из органов-мишеней является пародонт, подвергающийся ишемической тканевой модификации. С другой стороны, воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) являются факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее ассоциативным спутником [2, 3, 11, 12].

Предполагается, что деструкция тканей при воспалительных заболеваниях пародонта может происходить по механизму апоптоза [7].

Апоптоз может регулироваться различными внешними и внутренними факторами, в том числе и химическими элементами, способными индуцировать или блокировать механизм апоптоза. Так, Ca^{2+} Mg^{2+} Fe^{2+} стимулируют апоптоз, а Cu^{2+} и Zn^{2+} подавляют его [10].

Инициировать апоптоз может окислительный стресс при различных воспалительных заболеваниях [7]. Окислительный стресс приводит к прогрессированию ИБС. В исследованиях последних лет показано, что атеросклеротический процесс прогрессирует на фоне снижения уровней природных низко- и высокомолекулярных антиоксидантов в тканях. Усиление процессов свободно-радикального окисления может быть спровоцировано огромным

разнообразием экзо- и эндогенных факторов, в том числе микроциркуляторными расстройствами различного генеза и ишемией в тканях. В период, предшествующий ишемии, происходит снижение уровня низкомолекулярных антиоксидантов и угнетение активности антиоксидантных ферментов, что делает клетки особенно уязвимыми.

Окислительный стресс, лежащий в основе патогенеза подавляющего большинства внутренних заболеваний, выступает как иницирующий фактор и при различной стоматологической патологии, независимо от ее этиологии и характера [4, 6, 9].

В условиях избыточного образования свободных радикалов, в первую очередь, реактивных форм кислорода, изменяется структура фосфолипидов и белков, что связано с более активными процессами перекисного окисления липидов и окисления тиоловых групп белков. В результате нарушается проницаемость клеточных мембран и их целостность, что приводит к дальнейшим модификациям структуры и функций различных клеточных субстратов. Доказано, что окислительный стресс может запустить апоптоз клетки как за счет прямого окислительного повреждения клеточных белков, так и активируя факторы транскрипции, в результате чего изменяется характер генной экспрессии.

Высокая распространенность ВЗП и их тесная взаимосвязь с ИБС убеждают в необходимости оценивать их патогенез с позиций системно действующих механизмов и учитывать при разработке комплексных подходов к их лечению.

Представляется целесообразным использование лечебных подходов, обеспечивающих противоишемическую защиту и купирование клеточной смерти в различных тканях [8].

Большой интерес в лечении сочетанных сердечно-сосудистых и стоматологических заболеваний представляет препарат метаболического действия с цитопротективной активностью «Милдронат», направляющий свой эффект на биохимические факторы, определяющие функции клеточных мембран [1, 5].

Милдронат является аналогом гамма-бутиробетаина, подавляет гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие.

Цель работы: определить клеточно-молекулярные механизмы, обеспечивающие клиническую эффективность

милдроната у больных ИБС с коморбидными воспалительными заболеваниями пародонта.

Задачи исследования: на фоне включения милдроната в комплексную терапию больных ИБС, стенокардией напряжения I–III ФК с коморбидными воспалительными заболеваниями пародонта:

- оценить динамику клинического состояния пациентов, безопасность и переносимость препарата;
- определить степень антиоксидантной активности;
- исследовать динамику распределения макро- и микроэлементов в различных биологических средах;
- оценить вероятность и спектр цитопротективного действия препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 60 больных с подтвержденной ИБС, стенокардией напряжения I–III ФК, ассоциированной с ВЗП в возрасте от 50 до 70 лет.

Всем больным проводилось клиническое обследование согласно общепринятым клинико-диагностическим стандартам.

Стоматологическое обследование больных с оценкой гигиенических индексов (индекс гигиены Ю. А. Федорова и В. В. Володкиной; упрощенный гигиенический индекс ОНI-S), воспалительных индексов (индекс зубного налета Silness-Loe, папилло-маргинально-альвеолярный (РМА) индекс, индекс кровоточивости (ИК)) и других признаков ВЗП проводил стоматолог-пародонтолог.

У пациентов обеих групп были использованы инструментальные методы кардиологического обследования больных в соответствии с существующими клинико-диагностическими стандартами (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), тредмил-тест, эхокардиография (Эхо-КГ).

Об активности процессов свободно-радикального окисления в организме судили по накоплению конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА).

Окисление белков оценивали методом амперометрического титрования с определением концентрации сульфгидрильных (SH-восстановленных) и дисульфидных (SS-окисленных) групп в белковой фракции крови (В. В. Соколовский, 1996).

Определение содержания Ca, Mg, K, Na, Zn, Cu в плазме крови и в эритроцитах проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии на аппарате ААС-1 (Германия).

Определение маркеров апоптоза проводили методом проточной цитометрии с оценкой антиапоптотического эффекта используемых препаратов на модели лимфоцитов с помощью Annexin V-FITC.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных пакетов программ Windows XP Professional, Microsoft Office Excel 2007.

Методом простой слепой рандомизации больные ИБС, ассоциированной с ВЗП, были разделены на две группы. В дополнение к стандартной терапии, включавшей β-адрено-

блокаторы, дезагреганты и нитраты, по показаниям в течение 10 дней пациенты, вошедшие в I группу (30 человек), получали милдронат внутривенно струйно по 10 мл 1 раз в сутки, пациенты II группы в качестве плацебо получали 0,9%-й физиологический раствор внутривенно струйно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тщательное терапевтическое и стоматологическое обследование позволило установить у 100% больных (60 человек) воспалительные заболевания пародонта в развившейся стадии, средней степени тяжести.

Через 10 дней применения милдроната на фоне стандартной терапии у больных в I группе отмечался статистически значимый антиангинальный эффект, более выраженным, чем в группе плацебо. Применение милдроната на фоне стандартной терапии через 10 дней способствовало статистически значимому снижению числа приступов стенокардии (с $4,97 \pm 0,30$ до $1,93 \pm 0,27$, $p < 0,001$) и количества принятых доз нитроглицерина (с $5,0 \pm 0,34$ до $1,83 \pm 0,27$, $p < 0,001$) в неделю. В группе плацебо снижение этих показателей также было статистически значимым (число приступов стенокардии в неделю достоверно снизилось с $4,87 \pm 0,31$ до $3,53 \pm 0,27$, $p < 0,001$; количество доз нитроглицерина достоверно снизилось с $5,4 \pm 0,33$ до $3,93 \pm 0,27$, $p < 0,001$), но достоверно меньше, чем в I группе.

Значительное антиишемическое действие милдроната было подтверждено данными ЭКГ, суточного мониторирования (СМ) ЭКГ, тредмил-теста. У больных I группы по данным ЭКГ после включения милдроната в состав стандартной терапии не было зарегистрировано эпизодов смещения сегмента ST ишемического характера в покое, при этом было выявлено улучшение процессов реполяризации. Во II группе больных, принимавших плацебо в дополнение к стандартной терапии, также отмечалась положительная динамика на контрольных ЭКГ, но значительно менее выраженная.

Результаты СМ ЭКГ после лечения больных милдронатом в составе стандартной терапии свидетельствовали о более выраженном антиишемическом эффекте этих препаратов по сравнению с группой больных, принимавших стандартную терапию с плацебо, несмотря на то, что и во II группе улучшение показателей было статистически значимым. Так, в I группе (милдронат) число эпизодов ишемии миокарда достоверно снизилось с $3,0 \pm 0,20$ до $1,0 \pm 0,14$ ($p < 0,001$), общая длительность эпизодов ишемии миокарда уменьшилась с $20,4 \pm 0,96$ до $4,9 \pm 0,64$ ($p < 0,001$); тогда как во II группе (плацебо) число эпизодов ишемии миокарда снизилось с $2,8 \pm 0,18$ лишь до $2,1 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), про-

должительность эпизодов ишемии миокарда уменьшилась с $19,5 \pm 0,85$ до $14,9 \pm 0,64$ ($p < 0,001$).

При выполнении пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле у больных обеих групп отмечалось достоверное увеличение времени до появления смещения сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более: в I группе (милдронат) – на $55,4 \pm 2,7$ с ($p < 0,001$); во II группе (плацебо) – на $18,7 \pm 1,1$ с ($p < 0,001$). Таким образом, на фоне применения милдроната в составе стандартной терапии отмечалась высокая антиишемическая эффективность, в отличие от применения плацебо.

У больных, получавших милдронат, отмечался регресс воспалительных изменений в пародонте, уменьшалась кровоточивость десен, снижалась чувствительность твердых тканей зубов, улучшились пародонтально-гигиенические индексы. Наибольшей статистической значимостью отличалось понижение изменения ИК, отражающего активность воспалительно-дегенеративного процесса и структурной модификации околозубных тканей (табл. 1).

У наблюдавшихся больных в обеих группах исходно было выявлено усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с высоким уровнем конечного продукта – малонового диальдегида (МДА). Через 10 дней терапии при включении милдроната в терапевтический комплекс были установлены статистически значимые изменения, свидетельствующие об оптимизации ПОЛ в I группе больных со снижением уровня МДА, в отличие от группы плацебо.

Среднее количество восстановленной серы в составе сульфгидрильных (SH)-групп в белковой фракции крови было снижено у всех больных. При этом отмечалось накопление окисленной серы в составе SS-групп с законо-

Таблица 1
Динамика пародонтально-гигиенических индексов у больных ИБС, стенокардией напряжения I–III ФК, ассоциированной с ВЗП, на фоне разных схем лечения

Показатель	I группа (n=30)		II группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Индекс гигиены Ю. А. Федорова, В. В. Володкиной	$2,70 \pm 0,12$	$1,73 \pm 0,10^*$	$2,47 \pm 0,15$	$2,18 \pm 0,11^{**}$
Упрошенный гигиенический индекс ОНИ-S	$1,86 \pm 0,12$	$1,11 \pm 0,06^*$	$1,61 \pm 0,11$	$1,52 \pm 0,10^{**}$
Индекс зубного налета Silness-Loe	$1,63 \pm 0,17$	$1,03 \pm 0,08^*$	$1,68 \pm 0,10$	$1,57 \pm 0,09^{**}$
Индекс кровоточивости	$1,82 \pm 0,15$	$0,86 \pm 0,13^*$	$1,97 \pm 0,13$	$1,57 \pm 0,13^{**}$
РМА индекс, %	$46,0 \pm 3,0$	$35,0 \pm 3,0^*$	$49,0 \pm 3,0$	$43,0 \pm 3,0^{**}$

* – $p < 0,05$ – статистическая значимость изменений относительно исходных значений;
** – $p < 0,05$ – статистическая значимость изменений от показателей II группы.

Таблица 2
Динамика показателей ПОЛ и свободно-радикального окисления белковой фракции тиолов у больных ИБС, стенокардией напряжения I–III ФК, ассоциированной с ВЗП, на фоне разных схем лечения

Показатель	I группа (n=30)		II группа (n=30)		Норма
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
МДА, мМмль/л	$15,1 \pm 0,54$	$11,7 \pm 0,63^*$	$15,5 \pm 0,22$	$14,8 \pm 0,40$	$9,4 \pm 0,8$
CSH, мМоль/л	$4,48 \pm 0,11$	$6,94 \pm 0,10^*$	$4,51 \pm 0,17$	$5,06 \pm 0,30$	$8,90 \pm 0,40$
CSS, мМоль/л	$5,53 \pm 0,07$	$4,09 \pm 0,15^*$	$5,48 \pm 0,09$	$5,11 \pm 0,14$	$3,66 \pm 0,40$
ТДО	$0,90 \pm 0,06$	$1,70 \pm 0,09^*$	$0,82 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,09$	$2,45 \pm 0,15$
S, общая, мМоль/л	$10,01 \pm 0,12$	$11,03 \pm 0,17^*$	$9,99 \pm 0,16$	$10,17 \pm 0,33$	$12,56 \pm 1,10$

* – $p < 0,05$ – статистическая значимость изменений относительно исходных значений.

Таблица 3

Динамика содержания микро- и макроэлементов в плазме крови у больных ИБС, стенокардией напряжения I–III ФК, ассоциированной с ВЗП, на фоне разных схем лечения

Показатель	I группа (n=30)		II группа (n=30)		Норма
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Na, ммоль/л	142,4±0,41	144,9±0,66*	142,6±0,27	143,7±0,49	145,2±2,6
K, ммоль/л	3,90±0,09	4,79±0,11*	3,76±0,05	4,05±0,16	4,67±1,64
Mg, ммоль/л	0,75±0,01	0,81±0,02*	0,72±0,01	0,73±0,02	0,82±0,025
Ca, ммоль/л	2,48±0,03	2,36±0,04	2,56±0,01	2,42±0,08	2,3±0,05
Zn, мкмоль/л	9,04±0,39	11,89±0,39*	8,45±0,19	8,62±0,42	16,38±0,75
Cu, мкмоль/л	11,86±0,21	13,86±0,32*	11,30±0,16	11,95±0,38	15,74±0,60

* – $p < 0,05$ – статистическая значимость изменений относительно исходных значений.

Таблица 4

Влияние милдроната на апоптоз лимфоцитов периферической крови (ЛПК) у больных ИБС с ВЗП

Группа	% ЛПК, не подвергшихся апоптозу		% ЛПК на поздней (необратимой) стадии апоптоза		% ЛПК на ранней (обратимой) стадии апоптоза	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I (основная)	85,74±2,82	92,77±0,72 $p < 0,01$	2,86±0,48	0,87±0,07 $p < 0,01$	12,4±1,03	5,7±0,44 $p < 0,001$
II (сравнительная)	86,95±3,2	88,08±1,24 $p > 0,05$	1,95±0,48	1,8±0,62 $p > 0,05$	11,9±1,39	10,5±1,5 $p > 0,05$

мерно низким тиол-дисульфидным отношением (ТДО), что свидетельствовало о повышенной активности свободно-радикального окисления белков.

На фоне лечения милдронатом в составе стандартной терапии отмечалось достоверное уменьшение выраженности окисления белкового субстрата крови с достоверным уменьшением уровня окисленной серы в составе SS-групп соединений и восстановлением антиоксидантного ресурса SH-групп. Это привело к статистически значимому повышению тиол-дисульфидного отношения (ТДО=SH:SS). В группе плацебо-контроля не удалось достичь статистически значимой коррекции показателей окислительно-восстановительного метаболизма в белковой фракции тиолов (табл. 2).

Результаты первичного обследования больных во всех группах наблюдения выявили дисбаланс в распределении жизненно важных химических элементов во внутри- и внеклеточных средах: прослеживалась тенденция к накоплению Ca и Na при дефиците присутствия K в эритроцитах, кроме того, был установлен дефицит Zn, Cu и Mg как в плазме крови, так и в эритроцитах.

Лечение препаратом метаболического действия на фоне стандартной терапии в течение 10-дневного курса способствовало достижению баланса в распределении жизненно важных химических элементов во внутри- и внеклеточных средах: освобождение клеток от излишков Na и Ca с динамикой обратного входа K и Mg, чего не наблюдалось в группе плацебо.

В процессе лечения у больных I группы наметилась тенденция к преодолению дефицитов Zn, Cu, Mg с достоверным увеличением их присутствия, как в плазме крови, так и в эритроцитах, в отличие от группы плацебо (табл. 3).

При оценке антиапоптотического эффекта методом проточной цитометрии на модели лимфоцитов перифе-

рической крови (ЛПК) с помощью Annexin V–FITC установлено достоверное снижение процентного содержания клеток как на поздних, так и на ранних стадиях апоптоза с увеличением процентного содержания живых клеток, не подвергшихся апоптозу, что свидетельствует о выраженном цитопротективном активном действии милдроната (табл. 4).

Обследованные больные I и II групп находились под нашим наблюдением в течение последующих 6 месяцев после проведенного курса лечения. За этот период среднее число госпитализаций по поводу прогрессирования ИБС у больных I группы было достоверно меньшим, чем в группе плацебо-контроля. У 100 % больных, получавших милдронат, стоматологами была отмечена стабилизация ремиссии ВЗП, в отличие от группы плацебо, в которой у пациентов сохранялся прогрессирующий характер течения ВЗП.

ВЫВОДЫ

1. Милдронат является эффективным средством, улучшающим состояние больных ИБС с коморбидными ВЗП, патогенетически объединенными метаболическими нарушениями в организме и окислительным стрессом.

2. Препарат обладает выраженным антиапоптотическим эффектом, играет важную роль в предупреждении патологического апоптоза.

3. Одновременная коррекция морфофункционального состояния различных тканевых структур внутренних органов и полости рта свидетельствует об универсальности цитопротективного действия милдроната.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веверис, М. М. Результаты фармакологического исследования милдроната / М. М. Веверис [и др.] // Эксперимент. и клин. фармакотерапия. – Рига: Зинатне, 1991. – Вып. 19. – С. 15–22.
2. Воловач, С. И. Исследование взаимосвязи кровообращения в пародонте с реактивностью сердечно-сосудистой системы организма / С. И. Воловач [и др.] // Стоматология. – 1985. – Т. 64. – № 5. – С. 32–35.
3. Горбачева, И. А. Комплексные подходы к лечению больных с сочетанными заболеваниями внутренних органов и воспалительными поражениями пародонта: дис. ... д-ра мед. наук / И. А. Горбачева / СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – СПб., 2004. – 42 с.
4. Григорьев, М. Ю. Апоптоз в норме и патологии / М. Ю. Григорьев, Е. Н. Имянитов, П. К. Хансон // Мед. академ. журн. – 2003. – Т. 3. – № 3. – С. 3–11.
5. Дзерве, В. Эффективность милдроната при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией: международ., многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование препарата милдронат (МИЛС П) / В. Дзерве // URL: <<http://www.mildronat.ru/ru/mildronat/publikacii/effektivnostj-pri-licenil-stenokardii-dzerve>>. – (дата обрац. – 29.03. 10).
6. Князькин, И. В. Апоптоз в онкоурологии / И. В. Князькин, В. Н. Цыган. – СПб.: Наука, 2007. – 240 с.

7. Николаева, Е. Н. Апоптоз и воспалительные заболевания пародонта / Е. Н. Николаева [и др.] // Институт стоматол. – 2003. – № 4 (21). – С. 91–93.

8. Новожилова, А. П. Механизмы клеточной смерти: проблемы и перспективы / А. П. Новожилова [и др.] // Программированная клеточная гибель / под ред. проф. В. С. Новикова. – СПб.: Наука, 1996. – С. 9–29.

9. Цыган, В. В. Роль апоптоза в патогенезе и лечении заболеваний // Программированная клеточная гибель / В. В. Цыган, Д. В. Булавин, А. Т. Марьянович / под ред. проф. В. С. Новикова. – СПб.: Наука, 1996. – С. 120–131.

10. Шилько, Т. А. Апоптоз, микро- и макроэлементный состав лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / Т. А. Шилько, О. И. Уразова, В. В. Новицкий // Клин. лабораторная диагностика. – 2008. – № 8. – С. 24–26.

11. Destefano, F. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality / F. Destefano [et al] // D. M. J. – 1993. – № 306 (6879). – P. 688–691.

12. Kurider, M. Dental disease, fibrinogen and white cell count.; links with myocardial infarction? / M. Kurider [et al] // Scottish Medical J. – 1993. – Vol. 3. – № 38. – P. 73–74.

13. Martinet, W. Apoptosis in atherosclerosis: implications for plaque destabilization / W. Martinet, M. M. Kockx // Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. – 2004. – Vol. 66. – № 1. – P. 61–79.

РЕЗЮМЕ

Л. А. Шестакова

Коррекция апоптоза у больных ишемической болезнью сердца с коморбидными воспалительными заболеваниями пародонта путем воздействия на клеточно-молекулярные механизмы

Представлены результаты изучения клинической эффективности метаболического цитопротектора «Милдронат», использованного в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с воспалительными заболеваниями пародонта. Полученные данные свидетельствуют о высокой степени окислительного

стресса и минеральных дисбалансов в организме больных ишемической болезнью сердца с коморбидными воспалительными заболеваниями пародонта. Милдронат был применен у 30 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет внутривенно струйно в течение 10 дней. Сопоставление положительной динамики клинических проявлений ишемической болезни сердца и воспалительных заболеваний пародонта с уменьшением окисления белков, с нормализацией распределения макро- и микроэлементов (Ca, Mg, K, Na, Zn, Cu) в плазме крови и в эритроцитах, а также снижением степени апоптоза лимфоцитов периферической крови позволяет сделать вывод о выраженном цитопротективном эффекте милдроната в организме.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, воспалительные заболевания пародонта, милдронат, апоптоз.

SUMMARY

L. A. Shestakova

Correction of apoptosis in patients with coronary heart disease and comorbid inflammatory periodontal diseases through activation of the cellular and molecular mechanisms

The paper deals with clinical efficacy of the metabolic cytoprotector «mildronate» in the complex treatment of patients with coronary heart disease associated with inflammatory periodontal diseases. The data received demonstrated high grade of oxidative stress and mineral disbalances in the organism of the patients with coronary heart disease and comorbid inflammatory periodontal diseases. Mildronate was used intravenously for 10 days in 30 patients aged from 50 to 70 years. Comparison of the positive dynamics of clinical manifestations of the coronary heart disease and inflammatory periodontal diseases with a decrease in the oxidation of proteins, with normalization of the distribution of macro- and micronutrients (Ca, Mg, K, Na, Zn, Cu) in the plasma and erythrocytes, and with reduced apoptosis of the peripheral blood lymphocytes suggests pronounced cytoprotective effect of Mildronate in the body.

Key words: ischemic heart disease, inflammatory periodontal diseases, Mildronate, apoptosis.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.12-092-036.11-02:616.127-089

Н. Н. Бурова, Т. Д. Глебовская,
Н. В. Соловьева, Н. А. Михальчикова

ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СОБЫТИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ПЕРВЫЕ ТРИ ГОДА ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST И ПОЛНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Консультативно-диагностический центр с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации; Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Одной из форм ишемической болезни сердца (ИБС) является острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST (ОКСбПСТ), который объединяет различные клинические состояния или симптомы, позволяющие подозревать инфаркт миокарда без подъема ST (ИМбПСТ) или нестабильную стенокардию (НС). В настоящее время ОКС является одной из актуальных проблем кардиологии, что связано с большой частотой повторных коронарных событий в ранние сроки заболевания и достоверно высоким риском развития инфаркта миокарда, нарушений ритма, внезапной смерти после перенесенного ОКС [1, 3, 5, 9].

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований (FRISC II, ICTUS, RITA III, TIMI-18, VINO, ISAR-COOL, TIMACS, ABOARD и др.) показали, что стандартная инвазивная тактика лечения больных высокого риска с ОКСбПСТ уменьшает число коронарных ишемических событий [4, 6–10].

Причины возобновления симптомов ИБС, в том числе повторных острых коронарных событий, в отдаленном периоде после полной реваскуляризации миокарда разнообразны: образование «новых», гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, нарушение проходимости шунтов и/или интракоронарных стентов вследствие тромбоза, рестеноза [2].

Сведения о течении ИБС у пациентов с односторонним поражением коронарного русла после реваскуляризации миокарда в остром периоде ОКСб/ПСТ остаются малоизученными.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 50 пациентов (40 мужчин и 10 женщин; средний возраст – $52,00 \pm 10,51$ года) с ОКСб/ПСТ и односторонним поражением коронарного русла по данным коронароангиографии (КАГ). Пациенты обследованы по единому протоколу. Диагноз «ИМб/ПСТ» верифицирован у 22 пациентов. Из форм НС прогрессирующая стенокардия выявлена у 13 больных, впервые возникшая стенокардия зарегистрирована у 15 пациентов. При оценке по шкале TIMI все пациенты относились к группе высокого риска. КАГ проведена всем пациентам. Ангиопластика со стентированием пораженной коронарной артерии выполнена 49 пациентам, в том числе 24 пациентам имплантированы стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием. Одному пациенту с изолированным протяженным поражением проксимального отдела передней межжелудочковой артерии проведено маммаро-коронарное шунтирование соответствующей артерии. Средний срок реваскуляризации миокарда у больных ИМб/ПСТ составил $9,96 \pm 8,72$ часа; у пациентов с НС – $22,21 \pm 13,53$ часа от момента поступления в стационар.

Проанализированы анамнестические и клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Лабораторные методы исследования включали стандартные клинические и биохимические. Инструментальные методы исследования сердца включали электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию при поступлении в стационар, через 3 дня после выполнения реваскуляризации миокарда и далее ежегодно. Суточное мониторирование ЭКГ выполняли в 1-е сутки заболевания, через 3 месяца после стационарного лечения и далее каждые 6 месяцев. Нагрузочную пробу проводили при отсутствии противопоказаний после стационарного лечения, последующие каждые 12 месяцев и при наличии дополнительных показаний.

Динамическое наблюдение в течение 3 и более лет проводили у всех 50 пациентов, средний срок наблюдения составил $3,29 \pm 0,69$ года. Контрольные осмотры осуществляли 1 раз в 3 месяца, при необходимости больным назначали более частые визиты. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с международными и российскими рекомендациями.

Статистическую обработку данных исследований проводили с применением прикладных статистических про-

грамм «Статистика 6.0» и «SPSS». Для оценки относительного шанса развития события рассчитывали Odds ratio (OR) по стандартной формуле.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из проявлений ИБС при динамическом наблюдении пациентов был ОКСб/ПСТ, который проявлялся НС и развился у 11 больных через $12,36 \pm 6,90$ месяца от даты первичной реваскуляризации миокарда (8 мужчин, 3 женщины, средний возраст – $53,27 \pm 11,71$ года). У всех пациентов развитию ОКС не предшествовала стенокардия, ишемические изменения при холтеровском мониторинге и/или стресс-тесте.

В связи с развитием ОКСб/ПСТ 9 больным с ранее выполненной ангиопластикой со стентированием коронарной артерии выполнена КАГ. Установлено, что наиболее частой причиной ОКСб/ПСТ в период проспективного наблюдения был стеноз в стенте (7 больных). У 3 пациентов стеноз развился в голо-металлическом интракоронарном стенте и у 4 наблюдавшихся – в стенте с лекарственным покрытием. У 2 больных признаков нарушения кровотока в интракоронарном стенте или появления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не обнаружили.

Ретроспективный анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований пациентов с развитием ОКС и без такового за период динамического наблюдения позволил выделить признаки, определяющие высокий шанс развития острого коронарного события. Установлено, что у всех больных с указанием на повторные ИМ в анамнезе при динамическом наблюдении в указанные сроки развился повторный ОКС. Частота развития ОКС у пациентов без указаний на повторные ИМ в анамнезе была достоверно ниже и составила 18,75%. Относительный шанс развития ОКС в первые 3 года после реваскуляризации миокарда на фоне ОКСб/ПСТ при наличии повторных ИМ в анамнезе был достоверно высоким: $OR=12$ (95% CI 1,25–127,98). У пациентов с развившимся ОКС длительность ГБ была больше по сравнению с аналогичными сроками ГБ у пациентов без рецидивов ОКС в течение 3 лет после реваскуляризации миокарда ($12,87 \pm 10,87$ года и $5,89 \pm 6,45$ года соответственно). Установлен порог для длительности ГБ, при котором определены достоверные различия в частоте развития повторного ОКС – 10 и более лет. Определена высокая вероятность развития острого коронарного события у пациентов с длительностью ГБ 10 и более лет – $OR=10,5$ (95% CI 2,18–50,69). Среди 13 пациентов с признаками ХСН II–III ф. к. у 46,15% пациентов в период наблюдения регистрировали развитие ОКС, тогда как у наблюдавшихся больных без отобранного признака ОКС развился только в 13,51% случаях. У пациентов с признаками ХСН II–III ф. к. OR развития ОКС был достоверно высокой – 5,48 (95% CI 1,29–23,18). У всех пациентов с уровнем СРБ через месяц после ОКСб/ПСТ более 10 мг/л в процессе динамического наблюдения регистрировали

развитие острых коронарных событий. OR развития ОКС у данной категории больных составил 13,8 (95% CI 1,18–161,72). В течение всего срока наблюдения ИМ жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, тромбоэмболические осложнения не отмечались ни у одного из больных. Летальных исходов среди наблюдавшихся пациентов не было.

ВЫВОДЫ

У 22% больных, перенесших ОКСБПСТ на фоне однососудистого поражения коронарного русла, в первые три года после полной реваскуляризации миокарда регистрируется развитие нестабильной стенокардии. Высокий шанс ее развития определяется при наличии длительности ГБ 10 и более лет, повторных ИМ в анамнезе, значении СРБ более 10 мг/л через 1 месяц после реваскуляризации миокарда, при наличии после реваскуляризации миокарда признаков ХСН II–III ф. к.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лупанов, В. П. Реальна ли угроза позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием? Сравнение стентов с лекарственным покрытием. Фокус на эверолимуc / В. П. Лупанов, Ф. Н. Самко, Г. Н. Бакашвили // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8. – С. 80–91.
2. Оганов, Р. Г. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 8. – С. 7–14.
3. Anderson, J. L. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction) / J. L. Anderson [et al] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007 – Vol. 50. – № 7. – P. e1–157.
4. Bavry, A. A. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials / A. A. Bavry [et al] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1319–1325.
5. Boytsov, S. Regional challenges and opportunities in cardiovascular research: The Russian Federation «SWOT» analysis / S. Boytsov, F. Van de Werf // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 161. – P. 427–430.
6. Damman, P. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / P. Damman [et al] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 858–864.
7. De Winter, R. J. Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes / R. J. De Winter [et al] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1095–1104.
8. O'Donoghue, M. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis / M. O'Donoghue [et al] // JAMA. – 2008. – V. 300. – P. 71–80.
9. Eagle, K. A. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry / K. A. Eagle [et al] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 2727–2733.
10. Fox, K. A. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patients data / K. A. Fox [et al] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2435–2445.

РЕЗЮМЕ

Н. Н. Бурова, Т. Д. Глебовская, Н. В. Соловьева, Н. А. Михальчикова

Острые коронарные события у пациентов в первые три года после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и полной реваскуляризации миокарда в остром периоде заболевания

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований показали, что инвазивная тактика лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST уменьшает число повторных коронарных ишемических событий у пациентов группы высокого риска. Установлена группа признаков, определяющих достоверно высокий шанс развития коронарных событий у пациентов в первые три года после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на фоне однососудистого поражения коронарного русла и полной реваскуляризации миокарда в остром периоде заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, однососудистое поражение коронарного русла.

SUMMARY

N. N. Burova, T. O. Glebovskaya, H. V. Solovyova, N. A. Mikhail`chikova

Acute coronary events in patients in the first three years after acute coronary syndrome without ST-segment elevation and complete revascularization of the myocardium

Numerous randomized trials show that an invasive strategy in the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation reduces the rate of recurrent ischemic coronary events in high risk patients. The authors have defined a group of signs specifying a reliable high chance of acute coronary event development in the first three years after acute coronary syndrome without ST-segment elevation against the background of a single-vessel coronary lesion and complete myocardial revascularization during the acute period.

Key words: ischemic heart disease, acute coronary syndrome, single vessel coronary artery disease.

© Л. Бен Рхума, Л. И. Левина, 2012 г.
УДК 616.127-005.8:616.12-092]-053

Л. Бен Рхума, Л. И. Левина

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных инфарктом миокарда (ИМ) изучено недостаточно [1, 2]. Одним из основных методов изучения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) является исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) с использованием спектрального анализа.

У больных, перенесших ИМ, при спектральном анализе ВРС наблюдается снижение высокочастотного компонента (HF), отражающего активность парасимпатического отдела, при повышении низкочастотного компонента (LF), характеризующего активность симпатического отдела ВНС [4, 5]. Это указывает на сдвиг вагусно-симпатического баланса в сторону ослабления вагусного и преобладания симпатического тонуса. Показано, что снижение ВРС является значимым предиктором смертности и аритмических осложнений при ИМ [3, 4].

Остается неизученным вопрос о состоянии вегетативной регуляции сердечной деятельности в зависимости от степени поражения коронарного русла и возраста больных ИМ. Такое исследование имеет большое практическое значение, так как позволит определить патогенетический подход к лечению.

Цель исследования: изучить состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных ИМ в зависимости от возраста и степени поражения коронарного русла.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 87 больных мужского пола в возрасте от 30 до 70 лет, поступивших в отделение кардиореанимации Мариинской больницы с диагнозом первичного ИМ. В первые сутки всем больным выполнено коронароангиографическое исследование и проведена реваскуляризация миокарда с применением баллонной ангиопластики и стентирования.

По степени поражения коронарного русла все больные разделены на две группы. Первую группу составили больные с однососудистым поражением, у которых имел место один гемодинамически значимый стеноз (75% и более) – 32 человека. Во вторую группу вошли больные, у которых определялись гемодинамически значимые стенозы двух и более коронарных артерий – многососудистое поражение коронарного русла (55 человек). В каждой группе выделены больные по возрасту: от 30 до 50 и от 50 до 70 лет. В первой группе количество больных по возрасту составило соответственно 10 и 22, во второй – 19 и 36 человек. Контрольную группу составил 31 человек, практически здоровые лица (мужчины, средний возраст – 26,5±2,0 года).

На 6–7-е сутки от начала заболевания всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с оценкой ВРС. С этой целью использовались кардиомониторы «Кардиотехника-4000», разработанные АОЗТ «Инкаркт» (Санкт-Петербург) с блоком оценки ВРС.

Спектральный анализ осуществлялся при помощи быстрого преобразования Фурье с расчетом спектральной плотности мощности (mc^2) по следующим частотным диапазонам: очень низких частот (VLF) – 0,003–0,04 Гц, низких частот (LF) – 0,04–0,15 Гц, высоких частот (HF) – 0,15–0,4 Гц, а также общей мощности спектра (tr). Вычислялись также значения мощности LF и HF в нормализованных единицах (nLF, nHF), отражающих относительный вклад каждого из компонентов в общую мощность спектра (tr) за вычетом VLF. Рассчитывался показатель вегетативного баланса, представляющий собой отношение LF к HF. Для анализа ВРС использовались стандарты измерения

Таблица 1

ВРС за сутки в контрольной группе и в группе больных ИМ с однососудистым поражением коронарного русла в зависимости от возраста

Показатель ВРС	Контрольная группа (n=31)	Возрастные группы больных с ИМ		p
		от 30 до 50 лет (n=10)	от 50 до 70 лет (n=22)	
tr, mc^2	5412,2±559,0	16132±379,3	5122,4± 964,1	K-I<0,01 K-II>0,05 I-II<0,01
VLF, mc^2	3489,5±15,0	3307±437,4	1832,8±180,2	K-I>0,05 K-II<0,01 I-II<0,01
LF, mc^2	1416,5±157,2	6248±1218,0	1727±376,0	K-I<0,01 K-II>0,05 I-II<0,01
HF, mc^2	506,3±69,1	6576±1353,0	1561,3±4176,6	K-I<0,01 K-II>0,05 I-II<0,01
nLF, н.е.	70,9±2,3	62,0±2,45	75,4±1,95	K-I<0,01 K-II>0,05 I-II<0,01
nHF, н.е.	27,1±2,3	31,6±3,75	27,8±1,33	K-I>0,05 K-II>0,05 I-II>0,05
LF/HF	3,4±0,6	3,02±0,46	3,6±0,27	K-I>0,05 K-II>0,05 I-II>0,05

и физиологическая интерпретация, разработанные рабочей группой Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (2001).

Статистический анализ полученных данных проводился с применением компьютерной программы «Excel 2007» для Microsoft Office с помощью персонального компьютера с использованием критерия Стьюдента и расчетом точного вычисления значимости различий долей по методу Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведена ВРС в контрольной группе и в группе больных ИМ с однососудистым поражением коронарного русла в зависимости от возраста. Как видно из данных табл. 1, у больных в возрастной группе от 30 до 50 лет показатели LF, HF и τ с высокой степенью достоверности превышают соответствующие показатели контрольной группы и группы больных в возрасте от 50 до 70 лет ($p < 0,01$). В возрастной группе от 50 до 70 лет данные показатели достоверно не отличаются от контрольной группы ($p > 0,05$). Что же касается показателя VLF, то он достоверно не отличается от контрольной группы у больных в возрасте от 30 до 50 лет и достоверно снижен у больных в возрасте от 50 до 70 лет ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание более высокий вклад симпатического отдела ВНС в общую мощность спектра у больных в возрастной группе от 50 до 70 лет, поскольку у них nLF достоверно выше по сравнению с возрастной группой от 30 до 50 лет ($p < 0,01$).

В табл. 2 представлена ВРС за сутки в контрольной группе и в группе больных ИМ с многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от возраста. Спектральные показатели обеих возрастных групп достоверно не отличаются между собой и контрольной группой ($p > 0,05$). Исключением являются два показателя – VLF и LF/HF. Так, и у больных от 50 до 70 лет определяется достоверное снижение VLF по сравнению как с группой больных от 30 до 50 лет, так и с контрольной группой ($p > 0,05$). Что же касается показателя LF/HF, то он оказался достоверно выше в группе больных от 50 до 70 лет по сравнению с группой от 30 до 50 лет ($p < 0,01$).

В ночное время суток у больных ИМ в возрастной группе от 30 до 50 лет с однососудистым поражением снижается активность как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС (соответственно на 87 и 92%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ИМ с однососудистым поражением коронарного русла в воз-

расте от 30 до 50 лет определяется высокая активность как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС в дневное время суток с падением их активности в ночное время. Эти данные свидетельствуют о выраженной вегетативной дисфункции и суточном десинхронозе, что является фактором, способствующим коронарному спазму, играющим важную роль в патогенезе ИМ у этих больных.

У больных старшей возрастной группы, от 50 до 70 лет, как при однососудистом, так и многососудистом поражении коронарного русла определяется снижение активности парасимпатического отдела с преобладанием активности симпатического отдела ВНС и ослаблением центральных механизмов регуляции системы кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Рябыкина, Г. В. Анализ вариабельности ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев // Кардиология. – 1996. – № 10. – С. 87–97.
2. Сметнев, А. С. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти / А. С. Сметнев, О. И. Жаринов, В. Н. Чубучный // Кардиология. – 1995. – № 4. – С. 49–52.
3. Bigger, J. T. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction / J. T. Bigger [et al] // Circulation. – 1992. – № 85. – P. 164–171.
4. Kleiger, R. E. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R. E. Kleiger [et al] // Am. J. Cardiol. – 1987. – № 59. – P. 256–262.
5. Lombard, F. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after myocardial infarction / F. Lombard [et al] // Am. J. Cardiol. – 1987. – № 60. – P. 1239–1245.

РЕЗЮМЕ

Л. Бен Рхума, Л. И. Левина

Состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных инфарктом миокарда в зависимости от возраста и степени поражения коронарного русла

Таблица 2

ВРС за сутки в контрольной группе и в группе больных ИМ с многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от возраста

Показатель ВРС	Контрольная группа (n=31)	Возрастные группы больных с ИМ		P
		от 30 до 30 лет (n=19)	от 50 до 70 лет (n=36)	
τ , мс ²	5412,2±559,0	5030,5±701,1	4476,6±283,2	K-I>0,05 K-II>0,05 I-II>0,05
VLF, мс ²	3489,5±415,0	3463,2±390,1	2438,7±208,0	K-I>0,05 K-II<0,05 I-II<0,05
LF, мс ²	1416,5±157,2	1126,1±111,5	1395,1±116,6	K-I>0,05 K-II>0,05 I-II>0,05
HF, мс ²	506,3±69,1	440,7±102,7	642,5±60,3	K-I>0,05 K-II>0,05 I-II>0,05
nLF, n.e.	70,9±2,3	71,4±0,86	73,9±1,07	K-I>0,05 K-II>0,05 I-II>0,05
nHF, n.e.	27,1±2,3	27,1±0,80	25,3±1,07	K-I>0,05 K-II>0,05 I-II>0,05
LF/HF	3,4±0,6	2,9±0,14	3,8±0,22	K-I>0,05 K-II>0,05 I-II<0,01

Показано, что в группе больных от 30 до 50 лет с однососудистым поражением коронарного русла в патогенезе инфаркта миокарда важную роль играет коронарспазм, поскольку у этих больных определялась выраженная вегетативная дисфункция и суточный десинхроноз. У больных старшей возрастной группы, от 50 до 70 лет, как с однососудистым, так и многососудистым поражением коронарного русла, наблюдается снижение активности парасимпатического отдела ВНС с ослаблением центральных механизмов регуляции системы кровообращения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, вариабельность ритма сердца.

SUMMARY

L. Ben Rhuma, L. I. Levina

Vegetative regulation of the heart activity in patients with myocardial infarction and its association with the age and degree of the coronary arterial involvement

The investigation has shown that in the group of patients of 30 to 50 years of age with monovascular affection of the coronary circulation the main role in pathogenesis of myocardial infarction belongs to coronospasm as these patients have demonstrated significant vegetative dysfunction and 24 hour desynchronosis. The patients of the elder group (50–70 ys) both with monovascular and polyvascular involvement of the coronary system have demonstrated lowered activity of the parasympathetic system and depression of the central mechanism regulating the circulatory system.

Key words: myocardial infarction, heart rate variability.

© А. М. Халиль, В. И. Трофимов, 2012 г.
УДК 616.24-036.12:616.329-002

**А. М. Халиль, В. И. Трофимов,
А. А. Бибикина**

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из самых распространенных заболеваний пищевода. Симптомы ГЭРБ выявляются почти у 1/3 взрослого населения, а эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита – у 45–85%

больных ГЭРБ [1]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может вызвать, спровоцировать или усугубить многие легочные заболевания. Физиологическая связь между ГЭРБ и легочными заболеваниями широко изучается как причина хронического кашля, а также периодического кашля, заложенности в груди и воспаления легких, способствующих развитию бронхиальной астмы и/или бронхита [6].

Таким образом, роль ГЭР в появлении симптомов бронхолегочных заболеваний и их прогрессировании не вызывает сомнений [3].

Эпидемиологические исследования последовательно продемонстрировали тесную связь между ГЭРБ и потенциальными экстрапищеводными проявлениями, которыми чаще всего являются хронический кашель и бронхообструкция [7, 8].

Больные с высокой степенью связи изменений с ХОБЛ составили 63%. Это относилось к случаям ГЭРБ, развившимся на фоне ХОБЛ, обострения которых сочетались во времени [2].

Распространенность ХОБЛ среди людей старше 40 лет составляет 10,1% (8). А чем тяжелее и длительнее была ХОБЛ, тем чаще развивалась ГЭРБ [2].

Рассматриваются два ведущих механизма влияния ГЭРБ на течение ХОБЛ. Первый обусловлен забросом кислого

желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева и прогрессированием вследствие этого воспалительного процесса, а второй – стимуляцией вагусных рецепторов дистальной части пищевода [4].

Целью нашего исследования явилась оценка влияния ГЭРБ на течение ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 89 больных (средний возраст – 54,6±1,8 года), из них 54 муж-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в разных группах

Показатель	Больные ГЭРБ (n=30)	Больные ХОБЛ (n=39)	Больные ГЭРБ+ХОБЛ (n=20)
Возраст	39,5±2,4	60,8±2,1	63,6±3,9
Мужчины	15 (50 %)	28 (71,7 %)	11 (55 %)
Женщины	15 (50 %)	11 (28,3 %)	9 (45 %)
Наличие одышки	2 (6 %)	36 (92,3 %)	20 (100 %)
Предутренний кашель	0 (0 %)	3 (7,6 %)	14 (70 %)
Изжога	23 (76,6 %)	3 (7,6 %)	17 (85 %)
Кашель	2 (6,6 %)	39 (100 %)	20 (100 %)
Боли в эпигастрии	23 (76,6 %)	2 (5,1 %)	7 (35 %)
Осиплость голоса	3 (7,5 %)	3 (7,6 %)	8 (40 %)
Курение	10 (33,3 %)	36 (92,3 %)	18 (90 %)

чин и 35 женщин, находившихся на лечении в клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, с декабря 2009 г. по апреля 2011 г. Первая группа (30 пациентов, 15 мужчин и 15 женщин) представлена больными ГЭРБ, не имеющими клинических признаков ХОБЛ; вторая группа (39 из них 28 мужчин и 11 женщин) – больные ХОБЛ среднетяжелого течения без признаков ГЭРБ, а третья группа – больные, имеющие сочетание указанных заболеваний (20 пациентов, 11 мужчин и 9 женщин).

Возрастная характеристика больных: возраст пациентов в первой группе был достоверно меньше возраста больных в двух других группах ($p < 0,05$).

Исследования проводились после добровольного информированного письменного согласия больных. Помимо общеклинических исследований, больным проводили исследование функции внешнего дыхания, содержания интерлейкина-4, интерферона-гамма и фактора некроза опухоли альфа, а также проводился анализ мокроты.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью «Microsoft Excel» статистических пакетов программ Statistica 7.0. В выборках с ненормальным распределением применяли непараметрические критерии Вилкоксона и Манни–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение мужчин и женщин в группе больных ГЭРБ было равное, в группе с ХОБЛ преобладали мужчины – 71,7%, в группе с ГЭРБ в сочетании ХОБЛ также мужчин было больше – 55%. Сравнительный анализ клинических проявлений в исследуемых группах (табл. 1) показал, что в группе сочетанной патологии (ГЭРБ в сочетании ХОБЛ) достоверно чаще встречались предъутренный кашель – в 70% случаев, осиплость голоса – в 40% и изжога – в 85%. В группе больных ГЭРБ преобладали лица молодого возраста, тогда как в двух других группах были лица более старшего возраста.

Отмечена высокая частота боли в эпигастрии у 76,6%, изжоги (76,6%) у больных с ГЭРБ, что является ведущим в клинике ГЭРБ.

Кашель – основной симптом (100%) в группе больных ХОБЛ и в группе, где ХОБЛ сочеталось с ГЭРБ. Интересно отметить, что появление кашля у 6,6% больных ГЭРБ без признаков ХОБЛ, возможно, свидетельствует о роли гастроэзофагального рефлюкса в генезе кашля.

Достоверно можно отметить более выраженные изменения скоростных показателей функции внешнего дыхания у больных с сочетанной патологией по сравнению

Таблица 2

Результаты исследования функции дыхания

Показатель	Больные ГЭРБ	Больные ХОБЛ	Больные ГЭРБ+ХОБЛ
ЖЕЛ	112±1,5	84,6±2,1	72,5±5,4
ОФВ1	105,4±1,7	61,4±2,6	55,7±2,5
Индекс Тиффно	95,6±1,4	66,5±2,4	59,1±3,3

Таблица 3

Лабораторные показатели

Признак	Больные ГЭРБ (n=30)	Больные ХОБЛ (n=39)	Больные ГЭРБ+ХОБЛ (n=20)
Лейкоциты	6,4±0,3	12,2±0,7	13,9±0,6
Нейтрофилы	2,1±0,2	72,8±1,7	78,1±1,5
СОЭ	9,0±1,3	18,4±2,2	22,1±2,4
Нейтрофилы мокроты		51,0±1,7	56,7±3,1

Таблица 4

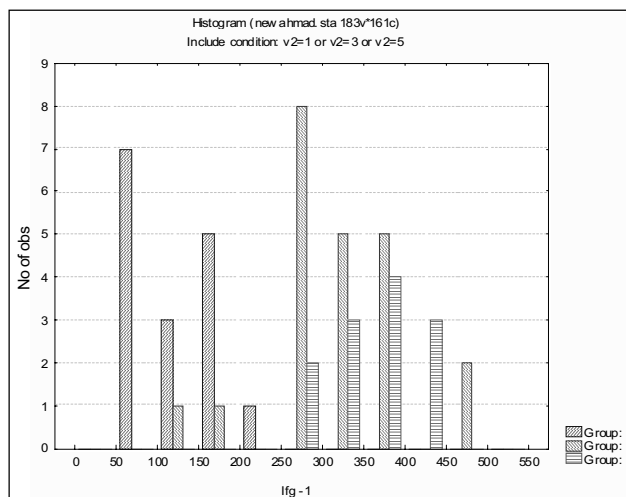
Показатели концентрации цитокинов и коэффициента IFN- /IL-4 при ГЭРБ и ХОБЛ

Нозология	Цитокин, индекс (M±)			
	IL-4 (пг/мл)	IFN- (пг/мл)	IFN- /IL-4	TNF- (пг/мл)
ГЭРБ	19±0,6	126,9±12,4	6,7±1,3	4,6±0,6
ХОБЛ	13,4±0,5	317±16,3	23,6±3,4	15,2±0,4
ХОБЛ+ГЭРБ	9,6±2,1	359±11,9	37,3±1,6	18,9±0,7
Контроль	3,4±7,0	90,5±310,7	18,1±12,7	8,9±8,3

с больными ХОБЛ, а также более значительным снижением ЖЕЛ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Как видно из данных табл. 3, у больных ХОБЛ и ГЭРБ имело место увеличение содержания лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, что свидетельствует об активном системном воспалении. Высокий уровень нейтрофилов в мокроте у пациентов этих групп подтверждает активность воспалительного процесса в бронхах (табл. 3).

У больных ХОБЛ и при сочетании с ГЭРБ наблюдалось значительное повышение уровня IFN-γ при сопоставлении с группой сравнения и больными ГЭРБ, что позволяет предполагать активизацию клеточного звена иммунитета (Th-1-хелперный ответ). При этом имело



Гистограмма исследования IFN-γ

место значительное повышение коэффициента $IFN-\gamma/IL-4$ (табл. 4).

Как видно из рисунка, при исследовании $IFN-\gamma$ выявляется высокий уровень в группе с сочетанием ХОБЛ и ГЭРБ. Концентрация $IFN-\gamma$ колеблется от 290 до 440 пг/мл.

ВЫВОДЫ

Таким образом, сочетание ГЭРБ с хронической обструктивной болезнью легких приводит к более активному течению воспаления, следствием чего являются более выраженные обструктивные нарушения. Появление предбутренного кашля может рассматриваться как признак, помогающий заподозрить наличие ГЭРБ у больного хронической обструктивной болезнью легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин, В. Т.* Болезни пищевода / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов. – М.: Триада. 2000. – 179 с.
2. *Кирилов, С. М.* Патология пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / С. М. Кирилов.
3. *Минушкин, О. Н.* Парияет в России. Результаты многоцентрового клинического исследования / О. Н. Минушкин [и др.] // Рус. журн. гастроэнтерол. и гепатологии. – 2000. – № 6. – С. 43–46.
4. *Федосеев, Г. Б.* Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. – СПб., 2006. – С. 151.
5. *Buist, A. S.* What are the practical implications of current data on the worldwide prevalence of COPD? / A. S. Buist [et al]. – 2007. – № 117 (9). – P. 394–395.
6. *Gaude, G. S.* Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease / G. S. Gaude. – 2009. – № 4 (3). – P. 115–123.
7. *Long, M. D.* Extra-esophageal GERD: clinical dilemma of

epidemiology versus clinical practice / M. D. Long, N. J. Shaheen. – 2007. – № 9 (3). – P. 195–202.

8. *Malfertheiner, M. V.* Bronchopulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease / M. V. Malfertheiner [et al]. – 2010. – № 51. – Suppl. 1. – P. 246–254.

РЕЗЮМЕ

А. М. Халиль, В. И. Трофимов, А. А. Бибикина

Особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью

Сочетание хронической гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с хронической обструктивной болезнью легких приводит к более активному течению воспаления, следствием чего являются более выраженные обструктивные нарушения. Появление предбутренного кашля может рассматриваться как признак, помогающий заподозрить наличие ГЭРБ у больного хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь.

SUMMARY

A. M. Khalil, V. I. Trofimov, A. A. Bibikova

Clinical picture of chronic obstructive pulmonary disease combined with gastroesophageal reflux disease

The combination of gastroesophageal reflux disease (GERD) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) leads to a greater inflammation, resulting in a more severe obstructive disorder. Early morning coughing may be taken as a sign that helps to suspect the presence of GERD in the patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.831-089:615.849.19

**О. В. Острейко, С. В. Можяев,
Д. Е. Мацко, М. А. Шевцов,
А. С. Поживил**

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБЛАСТИ МОЗГА, ПОДВЕРГНУТОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОДЕСТРУКЦИИ

Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Отдел морфологии опухолей НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 20 лет лазерная термодеструкция является развивающимся направлением малоинвазивной нейрохирургии [1, 8, 10]. Этому способствует прогнозируемый эффект лазерного воздействия, малоинвазивность [4, 5]. В нейрохирургии происходит внедрение ла-

ра инфракрасного диапазона, способного проникать в глубину мозга. Проникая в ткань, световая энергия адсорбируется и выделяется тепловая энергия. Последняя, нагревая ткань мозга, приводит к ее разрушению [6].

Цель данного исследования – установить изменения в тканях, производимые их нагревом лазерным излучением [7, 9, 11]. С практической точки зрения, важны особенности распространения зоны термодеструкции, безопасность такого воздействия на окружающие структуры мозга, что, в свою очередь, определяет возможности использования лазерного излучения как хирургического метода в нейрохирургии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использован хирургический диодный лазер инфракрасного спектра с длиной волны 970 нм. Исследование выполнено на кроликах со средним весом 3,5 кг, доставленных из питомника Рапполово. Операции проводили в операционной ЦНИЛ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Источником лазерной энергии был хирургический диодный лазер мощностью 10 Вт с изменяемыми техническими характеристиками лазерного воздействия: мощность, экспозиция и режим излучения. Лазер произведен ООО «Милон», Санкт-Петербург.

После стереотаксической термодеструкции мишени в мозге животные выводились из эксперимента в периоды от 2 до 4 недель. Мозг животных фиксировался в забуференном растворе формалина (рН=7,08). После фиксации делались срезы во фронтальной плоскости толщиной 5 мкм. Окраска микропрепаратов осуществлялась гематоксилин-эозином и по ван Гизону.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Окрашенные микропрепараты изучались под световым микроскопом с возможностями вывода цифрового изображения на монитор для детальной оценки. При исследовании микропрепарата в увеличении 1:100, окрашенного гематоксилин-эозином, на котором срез проходит через канал, от проходившего здесь кварцевого световолокна и через полость после термодеструкции были выявлены четкие зоны изменения в мозге. Схематично микроскопические зоны лазерной термодеструкции показана на рисунке.

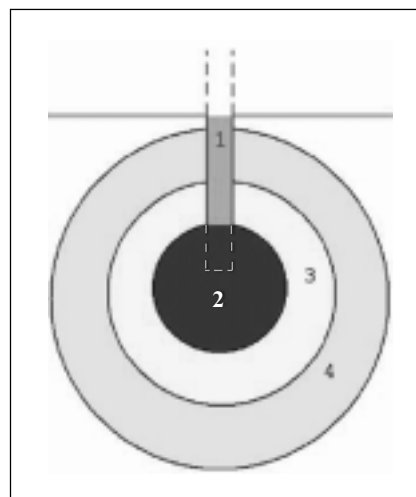
Так, в центре микропрепарата определяются раневой канал после введения световолокна и пустота как результат некроза. Кнаружи от нее следуют зона лимфоцитарной инфильтрации (зона зернистых шаров), а за ней – зона нейродегенеративных изменений.

При детальном изучении зон лазерной термодеструкции с увеличением 1:400 кнаружи от пустоты визуализируется непосредственная зона коагуляционного некроза округлой неправильной формы, в которой прослеживаются тени клеток, расширенные полнокровные сосуды, небольшие волокна нейроглии и диффузно расположенные очаги с расплавленными лейкоцитами. Лейкоциты представлены пластами зрелых и созревающих зернистых шаров, рассыпающихся у границы с зоной некроза. Наружные отделы слоя, образованного зернистыми шарами, без четких границ переходят в узкий слой с новообразованными сосудами, за которыми следует нерезко выраженный глиоз с расширенным микроциркуляторным руслом и единичными гемосидерофагами. В прилежащих к зоне некроза сосудах неизмененного мозга наблюдается периваскулярная инфильтрация.

Окраска микропрепаратов по ван Гизон при увеличении 1:400 демонстрирует отчетливое коллагенообразование на границе здорового мозга и наружных отделов зоны зернистых шаров. Указанная зона коллагенообразования соответствует нежной капсуле разделяющей кисту, появившуюся в результате рассасывания и санации зоны некроза, и неизмененный мозг.

Неоангиогенез как самостоятельный процесс обнаружен на границе мезенхимально-глиального рубца и вещества мозга. Сосуды из вещества мозга идут перпендикулярно к границе с рубцом, заканчиваясь в зоне коллагеноза, вероятно, осуществляя доставку пластических материалов для формирования мезенхимальной части мезенхимально-глиального рубца.

В 4-й зоне только в непосредственной близости от мезенхимально-глиального рубца мы наблюдали изменения



Схематичное соотношение зон воздействия лазерной энергии на мозг: 1 – раневой канал, через который вводилось световолокно; 2 – полость, возникшая вследствие термодеструкции мишени; 3 – зона лимфоцитарной инфильтрации; 4 – зона нейродегенеративных изменений

в прилежащем веществе мозга в виде микрокист и периваскулярной инфильтрации. При этом внутренний просвет сосудов содержал эритроциты, что указывает на сохранение в нем кровотока. Микрокисты наблюдались в тех случаях, когда к зоне термодеструкции подводилась наибольшая доза энергии.

Изучение микропрепаратов показало, что зоны мозга очень четко различаются. Границей с неизмененным мозгом служит мезенхимально-глиальный рубец. Ко 2-й неделе после операции отчетливо прослеживаются вновь образовавшиеся сосуды, имеющие пластическую функцию.

Таким образом, выявленные зоны реакции мозга на воздействие лазерной энергии имеют свои четкие границы и морфологические характеристики. Важнейшим фактом является незначительность по протяженности зоны нейродегенеративных изменений. Отсутствуют повреждения в структурах мозга, граничащих с зоной воздействия лазера. Так, отчетливо визуализирована сохранность желудочкового сплетения и эпандимы в непосредственной близости от зоны термодеструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля, Ю. А. Лазерная нейрохирургия / Ю. А. Зозуля, С. А. Ромоданов, В. Д. Розуменко. – Киев: Здоровья, 1992. – 168 с.
2. Неворотин, А. И. Лазерная рана в теоретическом и прикладном аспектах / А. И. Неворотин // Лазерная биология и лазерная медицина: практика: Мат. докл. Респ. школы-семинара. Ч. 2. – Тарту-Пюхьярве: Тартуский ун-т ЭССР, 1991. – С. 3–12.
3. Неворотин, А. И. Электронно-гистохимическая характеристика лазерного некроза / А. И. Неворотин // Архив. патол. – 1989. – № 7. – С. 63–70.
4. Розуменко, В. Д. Методология малоинвазивной лазерной термодеструкции глиом полушарий большого мозга / В. Д. Розуменко, С. С. Макеев, А. В. Хоменко // Мініінвазивна нейрохірургія Український нейрохірургічний журн. – 2001. – № 2. – С. 3–7.

5. Розуменко, В. Д. Технология метода лазерной термодеструкции внутримозговых опухолей / В. Д. Розуменко [и др.] // Мінінвасивна нейрохірургія Український нейрохірургічний журн. – 2001. – № 2. – С. 38–40.

6. Розуменко, В. Д. Морфологическое обоснование применения метода лазерной термодеструкции в нейроонкологии / В. Д. Розуменко [и др.] // Український нейрохірургічний журн. – 2003. – № 2. – С. 27–32.

7. Auvari, B. Effects of surface irrigation on the thermal response of tissue during laser irradiation / B. Auvari [et al.] // Laser Surg. Med. – 1994. – Vol. 14. – P. 386–395.

8. Krishnamurthy, S. Lasers in Neurosurgery / S. Krishnamurthy, S. K. Powers // Lasers in Surgery and Medicine. – 1994. – Vol. 15. – P. 126–167.

9. Rosomoff, H. Reaction of neoplasm and brain to laser / H. Rosomoff, F. Carroll // Arch. Neurol. – 1966. – Vol. 14. – P. 143–148.

10. Sugiyama, K. Stereotactic interstitial laser-hyperthermia using Nd-YAG laser / K. Sugiyama [et al.] // Stereotact. Funct. Neurosurg. – 1990. – Vol. 54–55. – P. 501–505.

11. Welsch, A. J. Optical-thermal response of laser-irradiated tissue / A. J. Welsch, M. J. C. van Gemet. – N.-Y.: Plenum press, 1995. – P. 4–5.

РЕЗЮМЕ

О. В. Острейко, С. В. Можаяев, Д. Е. Мацко, М. А. Шевцов, А. С. Поживил

Гистологические характеристики области мозга, подвергнутой лазерной термодеструкции

В области термодеструкции мозга кроликов, достигнутой инфракрасным лазерным облучением, выявлены 3 четко отграниченные зоны: зона некроза, лимфоцитарной инфильтрации, нейродегенеративных изменений. Границей с неизменным мозгом служит мезенхимально-глиальный рубец. Отсутствуют повреждения в структурах мозга, граничащих с зоной воздействия лазера.

Ключевые слова: лазерная термодеструкция мозга, зоны лазерного воздействия на мозг.

SUMMARY

O. V. Ostreyko, S. V. Mojaev, D. E. Matzko, M. A. Shevtsov, A. S. Pojivil

Histological characteristics of the brain region exposed to laser thermodestruction

Three distinct zones: the zone of necrosis, the zone of infiltration, and the zone of neurodegenerative changes were revealed in the region of the rabbit brain after thermoablation with infrared irradiation. The mesenchymo-glial scar served as the border with the normal brain tissue. No changes were observed in the brain structures adjoined to the area of laser exposure.

Key words: laser thermoablation, zones of laser effect in the brain tissue.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.858:575

С. Н. Пчелина, А. К. Емельянов,
А. С. Дроздова, А. Ф. Якимовский,
А. Л. Шварцман

МЕТОД «ДОЗЫ ГЕНА» НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕЛЕЦИЙ/МУЛЬТИПЛИКАЦИЙ ЭКЗОНОВ ГЕНА PARK2 И ГЕНА SNCA У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Лаборатория молекулярной генетики человека Петербургского института ядерной физики имени Б. П. Константинова РАН; Отдел молекулярно-генетических технологий, кафедра нормальной физиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) в настоящее время широко используется для определения количества копий вируса в организме, при оценке уровня экспрессии генов, для оценки числа копий гена при создании трансгенных животных и для оценки уровня амплификации генов в опухолевых тканях [10, 15, 18].

Принципиальной особенностью ПЦР в режиме реального времени является возможность детекции накопления продуктов амплификации непосредственно во время ее проведения. Для детекции ПЦР-продукта используются флуоресцентно-меченные ДНК-зонды (технологии TaqMan) или флуоресцентные красители (SYBR Green), обеспечивающие уровень флуоресценции, прямо пропорциональный количеству ПЦР-продукта. Все это позволяет повысить чувствительность метода ПЦР и избежать проведения последующего электрофореза ПЦР-продуктов. При использовании стандартов, заданной концентрации ДНК, и построении стандартной кривой (циклов ПЦР до того, как прибор детектирует накопление продукта амплификации (значение СТ) в зависимости от исходной концентрации ДНК) метод позволяет определять точную концентрацию ДНК/РНК в исследуемом образце. Метод количественной ПЦР в режиме реального времени получил широкое распространение и в настоящее время во многих лабораториях вытеснил методы полуквантитативной ПЦР [6]. В частности, этот метод используется для диагностики ряда заболеваний, связанных с делециями или дупликациями генов [24]. Нами метод количественной ПЦР в режиме реального времени был применен для идентификации делеций/мультипликаций экзонов гена PARK2 и мультипликаций гена SNCA у пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

БП – распространенное нейродегенеративное заболевание, связанное с гибелью дофаминергических нейронов в черной субстанции. Механизм нейродегенерации при БП остается неясным. По этой причине не существу-

ет лабораторных диагностических тестов БП, и доля случаев неправильной постановки диагноза достигает 25% [9]. Важным подходом для изучения молекулярно-генетических основ БП является исследование моногенных форм заболевания.

Сегодня описано, по крайней мере, пять генов, мутации в которых приводят к развитию менделирующих форм заболевания: гены альфа-синуклеина (SNCA) и обогащенной лейциновыми повторами киназы 2 (LRRK2) ассоциированы с развитием аутосомно-доминантных форм БП и гены паркина (PARK2), DJ1, PINK1 – с аутосомно-рецессивной формой заболевания с ранним началом [5]. Ранее нами показано широкое распространение наследственных форм БП, связанных с мутациями в гене LRRK2 [2, 20, 21], а также проведен поиск однонуклеотидных замен в кодирующей области гена PARK2 у пациентов БП с ранним началом [1]. Нужно, однако, отметить, что делеции/мультипликации отдельных экзонов гена PARK2 составляют не менее половины выявляемых в гене мутаций [8]. В настоящем исследовании нами проведен анализ дозы отдельных экзонов гена PARK2, а также мультипликации гена SNCA у пациентов с БП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск делеций и мультипликаций экзонов гена PARK2 осуществлялся в группе пациентов с ранним началом заболевания, включавшую 70 пациентов с БП с началом заболевания в возрасте до 50 лет включительно (средний возраст – 56,4±7,9 года; средний возраст начала заболевания – 44,1±5,2 года; 40 женщин, 30 мужчин). В исследование по поиску мультипликаций в гене SNCA были включены 58 пациентов с семейной формой БП с аутосомно-доминантным типом наследования (средний возраст – 61±10 года; средний возраст начала заболевания – 49,59±10,78 года; 31 женщина, 27 мужчин).

Все пациенты являлись жителями Санкт-Петербурга и находились на длительном амбулаторном наблюдении в МКДЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. В исследование вошли пациенты с выраженной симптоматикой БП, не имеющие в анамнезе других дегенеративных заболеваний. Диагноз выставлялся при наличии, как минимум, двух из четырех признаков паркинсонических нарушений: тремора покоя, ригидности скелетной мускулатуры пластического типа, брадикинезии и постуральных нарушений [4]. Исследование одобрено этическим комитетом СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

На все экзоны, включающие кодирующую область гена PARK2 (экзоны 2–12), были синтезированы праймеры и флуоресцентные зонды TaqMan. Структура зондов и праймеров на экзоны 2–5 была описана ранее [16]. Праймеры и зонды на 6–12 экзоны гена PARK2 были разработаны нами с использованием программы «PrimerExpress». В качестве референсного гена был использован однокопийный ген β-глобина (HBB) (табл. 1).

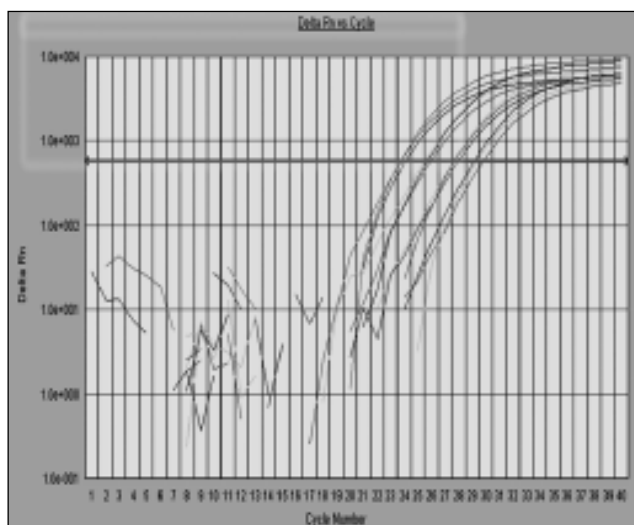
Количественная ПЦР в реальном времени проводилась на приборе ABI Prism 7000. Амплификацию ДНК проводили в 50 мкл реакционной смеси, содержащей 16,6 ммоль (NH₄)₂SO₄, 20 ммоль Tris-HCl, pH 8,8, при 25 °С, 0,1% тритон X-100, 2,5 ммоль MgCl₂, по 5 пмоль каждого праймера, по 10 пмоль каждого зонда TaqMan, 200 мкмоль dNTP, 5 единиц активности (u) Taq ДНК-полимеразы и 5–15 нг геномной ДНК. Построение стандартной кривой проводилось с использованием образцов с известной концентрацией ДНК. В качестве стандартов мы использовали ДНК человека в количестве 5, 15, 55 и 220 нг (рис. 1). Для каждого образца измерение концентрации проводилось три раза, результаты усреднялись. Стандартная кривая строилась в каждом эксперименте для соответствующего экзона гена PARK2 и для референс-гена.

Прибор ABI Prism 7000 автоматически для каждого образца с неизвестной концентрацией располагает коли-

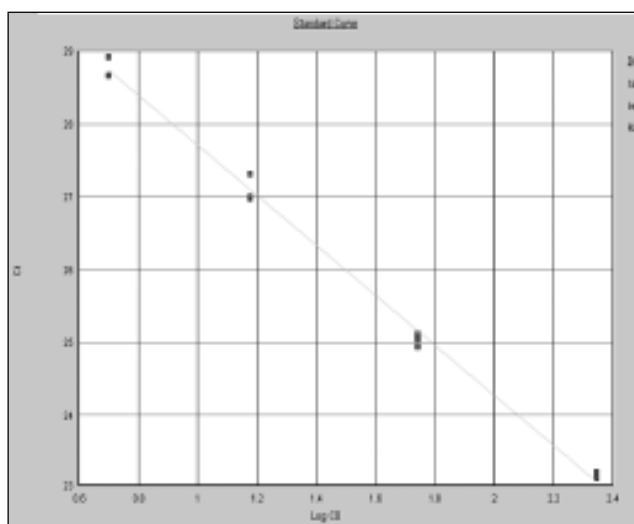
Таблица 1

Структура праймеров и зондов TaqMan для оценки делеций/мультипликаций экзонов гена PARK2 и мультипликации гена SNCA методом количественной ПЦР в реальном времени

Экзон гена PARK2	Структура праймеров и зондов
6	F: 5'- CACCCACCTCTGACAAGGA R: 5'- TGCAAGTGATGTTCGACTATTTG 5'-FAM-ACACCAGTAGCTTTGCACCTGATCGCA-BHQ1
7	F: 5' - GAGCCCCGTCCTGGTTT R: 5' - CACAGTATAAGTGGAAACAGTCTAAGCA 5'-FAM-CAGTGCAACTCCGCCACGTGA-RTQ1
8	F: 5'-GACGTTTTTGTGATTAATCTTCTTTCC R: 5'-CCTGCTCTTCCAGAAATCCT 5'-FAM-TCCCAACTCCTTGATTAAGAGCTCCATCAC-MBHQ1
9	F: 5'- TGAAATTGCAAGTCAGTTGAAAGTT R: 5' - AACACGCCCCCATCTG 5'-FAM- CCAGCAGTATGGTGCAGAGGAGTGTGTC-RTQ1
10	F: 5'-TGGATGTGTGTCTTTTGCAGTT R: 5'-ACTGCACTCCCTTCATGGT 5'-FAM-CCTTCTGCCGGGAATGTAAGAAGCG-MBHQ1
11	5'-TGTTTCCCCAGGCCTACAGA 5'-GAGGCTGCTTCCCAACGA 5'-FAM-TCGATGAAAGAGCCGCCGAGCA-MBHQ1
12	5'- GCCCGACTCTCTCCATCAGA 5'- GAGCTCCCTGGGACTTGCA 5'-FAM- CCCTTGGCACACCCTCTCTGTCCA-RTQ1
Ген HBB (референс-ген для анализа дозы экзонов гена PARK2)	5'-GAGAAGTCTGCCGTTACTGC-3' 5'-CTTGATAACCACTGCCAG-3' 5'-(R6G)AAGGTGAACGTGGATGAAGTTGGTGG-(RTQ1)
Экзон гена SNCA	
3	FOR 5'- TTCCAGTGTGGTGTAAAGAAATTCAT -3' REV 5'- CCTTGGCCTTTGAAAGTCCCTT -3' 5'- R6G-AGCCATGGATGTATTTC-3'
6	5'-AATGAAGAAGGAGCCCCACAG-3' 5'-CTCAGAAGGCATTCATAAGC-3' 5'-R6G-AGGAATCTGGAAGATATGCCTGTGG-BHQ-3'
Ген HBB (референс ген для анализа дозы гена SNCA)	FOR 5'- TGGGCAACCCTAAGGTGAAG -3' REV 5'- GTGAGCCAGGCCATCACTAAA -3' 5'- FAM-CTCATGGCAAGAAAGTGCTCGGTGC- 3'



а



б

Рис. 1. Построение стандартной кривой при проведении количественной ПЦР в режиме реального времени с зондом TaqMan на экзон 2 гена PARK2: а – результат ПЦР с использованием стандартов ДНК человека (5, 15, 55 и 220 нг). ПЦР с каждым стандартом проводилась в трех повторах; б – построение стандартной кривой

чество циклов ПЦР до того, как детектирует продукт амплификации (значение СТ – пересечение кинетической кривой реакции с базовой линией) на график стандартной кривой для соответствующего экзона гена PARK2 и референс-гена и вычисляет концентрацию исследуемого образца (рис. 1). Значение отношения концентрации образца, полученное с использованием зонда для соответствующего экзона, нормированное на показатели, полученные для референс-гена ($R_{\text{PARK2/HBB}}$), интерпретировалась следующим образом: 0,4–0,6 – гетерозиготная делеция, 0,8–1,2 – норма (отсутствие делеции/мультипликации соответствующего экзона), 1,5 и более – гетерозиготная мультипликация экзона.

Аналогичным методом была проведено исследование по оценке мультипликации гена SNCA. Для выявления мультикопийности гена SNCA были разработаны праймеры и зонд, комплементарные экзону 3 гена SNCA. Для подтверждения данных по мультикопийности гена были использованы праймеры и зонды комплементарные экзону 6 (табл. 1). В качестве референс гена также использовали ген HBB. Реакцию амплификации проводили в одной пробирке при условиях аналогичных амплификации экзона гена PARK2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метод «дозы гена» на основе количественной ПЦР в режиме реального времени для выявления гетерозиготного носительства делеций экзона гена PARK2 был отработан на контрольных образцах с делецией 3 и 4 экзона гена PARK2 в гетерозиготном состоянии трех пациентов с ацтосомно-рецессивным ювенильным паркинсонизмом (AR-JP) (контроль 1, контроль 2), предоставленных нам профессором С. Н. Иллариошкиным (НЦ «Неврология», Москва) [12] (табл. 2). Всего нами выявлено 4 пациента с делециями экзона в гене PARK2. У трех делеции различных экзона выявлены в гетерозиготном состоянии. Полученные данные суммированы в табл. 3.

В определенных популяциях генетические дефекты гена PARK2 (гомозиготные и гетерозиготные делеции, компаунд-гетерозиготные мутации, мутации в сайте

Таблица 2

Отношение концентрации образца экзона гена PARK2 к значениям, полученным для референс-гена у пациентов с БП (RPARK2/HBB) (выборочные данные)

ДНК	RPARK2/HBB										
	2 экз.	3 экз.	4 экз.	5 экз.	6 экз.	7 экз.	8 экз.	9 экз.	10 экз.	11 экз.	12 экз.
Контроль 1	1,0±0,06	0,5±0,01	1,2±0,02	1,2±0,01	1,2±0,02	1,1±0,01	0,9±0,03	1,1±0,01	0,9±0,07	0,9±0,03	0,9±0,07
Контроль 2	1,1±0,07	1,1±0,06	0,6±0,02	1,1±0,01	1,0±0,08	1,0±0,02	1,3±0,03	1,0±0,02	1,1±0,02	1,2±0,03	1,3±0,07
PD17	1,2±0,04	0,5±0,04	1,1±0,04	1,0±0,07	1,1±0,05	1,1±0,01	1,1±0,03	1,0±0,04	1,2±0,03	1,0±0,01	1,0±0,03
PD25	1,1±0,01	1,1±0,07	1,0±0,04	1,0±0,07	0,9±0,05	0,9±0,02	0,9±0,03	0,7±0,01	0,9±0,01	0,9±0,01	0,9±0,02
PD30	1,0±0,04	1,1±0,02	0,7±0,04	1,2±0,01	1,0±0,03	0,8±0,02	1,0±0,03	1,2±0,02	1,3±0,02	1,3±0,02	1,2±0,03
PD37	1,1±0,02	0,9±0,01	1,0±0,01	0,9±0,05	1,0±0,07	1,0±0,04	0,8±0,01	1,0±0,04	0,8±0,01	0,8±0,04	1,0±0,04
PD39	0,9±0,07	0,9±0,02	0,7±0,05	0,9±0,05	1,1±0,08	0,9±0,08	1,1±0,01	1,3±0,03	0,8±0,01	0,9±0,01	0,9±0,07
PD62	0,9±0,01	0,9±0,09	1,0±0,05	1,1±0,05	0,8±0,03	1,1±0,07	0,9±0,05	1,1±0,04	0,9±0,02	1,2±0,07	0,9±0,08
PD73	1,2±0,01	1,1±0,03	0,6±0,01	0,9±0,03	1,1±0,01	1,1±0,01	1,1±0,01	0,5±0,02	1,0±0,05	1,0±0,02	0,9±0,08
PD101	0,9±0,03	1,1±0,01	0,7±0,01	0,8±0,01	0,8±0,03	0,5±0,04	1,2±0,05	1,1±0,02	1,1±0,08	0,8±0,05	1,4±0,01

Примечание: указано среднее значение ± стандартное отклонение.

Таблица 3

Мутации в гене PARK2, выявленные у пациентов с БП

Пациент	Пол	Мутация	Возраст/возраст начала (лет)	Симптомы	Ответ на терапию	Наследственность
PD17	Муж.	del ex 3	65/32	А.Р.Т.	Хороший	Есть
PD73	Жен.	del ex4, ex9	55/50	А.Т.	Умеренный	Нет
PD97	Жен.	del ex 8	47/44	А.Р.Т.	Хороший	Нет
PD101	Жен.	del ex 7	79/45	Т	Не лечен	Нет

Прмечание: Т. – тремор; А. – акинезия (брадикинезия); Р. – мышечная ригидность.

сплайсинга, инсерции, миссенс-мутации) оказываются ответственными за развитие 50 % случаев аутосомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма (AR-JP) и 10–20 % БП с ранним началом (EO-PD) [22, 25]. Специфический характер мутаций в гене PARK2 (доминируют компаундное носительство делеций/дупликаций экзонов в гетерозиготном состоянии [8], описана также частичная трипликация гена PARK2 [17] определяет некоторые особенности методов их мутационного скрининга. Для выявления делеций/мультипликаций 11 кодирующих экзонов гена PARK2 (экзоны 2–12) у пациентов с БП с ранним началом мы использовали метод количественной ПЦР в реальном времени с зондами TaqMan, так называемый метод «дозы гена» (gene dosage). Этот метод обеспечивает хорошую воспроизводимость результатов, удобен в исполнении, имеет достаточно невысокую стоимость и может быть применен для массового скрининга. Указанный метод менее трудоемок и более удобен для диагностики вышеуказанных мутаций, чем применявшийся ранее метод полуколичественной мультиплексной амплификации [14]. Нужно, однако, помнить, что на финальный выход ПЦР-продукта могут значительно влиять состав амплификационной смеси, условия амплификации, количество исходного образца и случайные события на первых циклах ПЦР, а также качество используемых стандартов ДНК. Проведение совместной амплификации экзонов гена PARK2 и референс-гена в одной пробирке значительно повышает точность анализа. В литературе обсуждаются недостатки этого метода [23]. В настоящее время для оценки делеций/мультипликаций протяженных фрагментов ДНК широкое распространение также получил метод количественной мультиплексной лигазной пробозависимой реакции (MLPA-анализ) [7, 13].

В настоящем исследовании только у одного пациента были выявлены делеции двух экзонов гена PARK2. Необходимо отметить, что используемый нами метод не позволяет на прямую определить хромосомную локализацию выявляемых перестроек. Такая оценка возможна лишь при семейном анализе при наличии родственников 1-й степени родства. У пациента PD73 ДНК близких родственников была недоступна. Остальные пациенты с мутациями в гене PARK2 являлись гетерозиготными носителями. Таким образом, мы не можем рассматривать мутации в гене PARK2, выявленные в настоящем исследовании, как причину развития БП.

В настоящем исследовании нами впервые описан случай БП, обусловленной мультипликациями в гене SNCA. Полученные значения $R_{SNCA/HBB}$ составили $1,4 \pm 0,03$, $1,6 \pm 0,02$ для 3 и 6 экзонов соответственно, что соответствует дупликации гена. Родословная пробанда с дупликацией гена SNCA представлена на рис. 2. Пациент с выявленной мутацией (мужчина, 48 лет) имеет акинетико-ригидно-треморную форму заболевания. Дебют заболевания – 38 лет. Ответ на терапию Л-ДОФА-содержащими препаратами

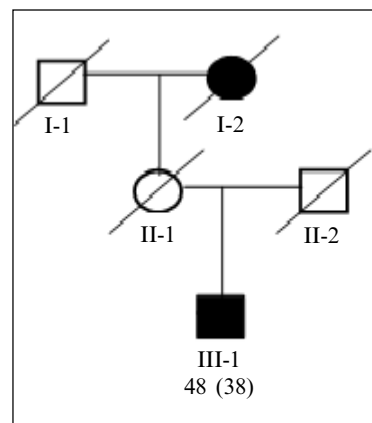


Рис. 2. Родословная пациента с дупликацией гена SNCA. Указан возраст на момент обследования, в скобках – возраст начала заболевания

положительный. Имеются выраженные осложнения от длительного приема данных препаратов в виде дискинезии. В нашем исследовании пациенты с семейной формой БП составили 1,6 %, что соответствует данным, полученным ранее [11, 19]. Анализ мультипликации гена SNCA у 61 пациента с семейной формой БП в Москве не выявил носителей мутации [3]. Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что дупликации и трипликации гена SNCA являются редкой причиной развития БП (табл. 2).

Разработанный быстрый и эффективный метод выявления делеций и дупликаций экзонов 2–12 гена PARK2 и мультипликаций гена SNCA на основе количественной ПЦР в реальном времени с зондами TaqMan может быть применен для скрининга мутаций, связанных с изменением копииности этих генов среди пациентов с БП.

Исследование поддержано грантом инновационных научных проектов СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Авторы выражают благодарность коллегам из НИИ Неврологии (Москва) и лично профессору С. Н. Иллариошкину за предоставление контрольных образцов ДНК больных БП с мутациями в гене PARK2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова, О. Н. Молекулярно-генетический анализ ранних форм болезни Паркинсона / О. Н. Иванова, А. Ф. Якимовский, С. Н. Пчелина // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2005. – Т. XII. – С. 105–106.

2. Пчелина, С. Н. Клиническое течение LRRK2-ассоциированной болезни Паркинсона / С. Н. Пчелина, О. Н. Иванова, А. К. Емельянов, А. Ф. Якимовский // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – С. 56–62.
3. Семенова, Е. В. Анализ дозы гена α -синуклеина при ауто-сомно-доминантной форме болезни Паркинсона / Е. В. Семенова [и др.] // Генетика. – 2009. – Т. 45. – С. 1–3.
4. Скоромец, А. А. Нервные болезни / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 544 с.
5. Cookson, M. R. Parkinson's disease: insight from pathways / M. R. Cookson, O. Bandmann // Hum Mol Genet. – 2010. – Vol. 19. – P. R21–R27.
6. Ding, C. Quantitative analysis of nucleic acids the last few years of progress / C. Ding, C. R. Cantor // J. Biochem. Mol. Biol. – 2004. – Vol. 37. – P. 1–10.
7. Djarmati, A. Rapid and reliable detection of exon rearrangements in various movement disorders genes by multiplex ligation-dependent probe amplification / A. Djarmati // Mov Disord. – 2007. – Vol. 22. – P. 1708–1714.
8. Hedrich, K. Distribution, type, and origin of Parkin mutations: review and case studies / K. Hedrich [et al] // Mov Disord. – 2004. – Vol. 19. – P. 1146–1157.
9. Hughes, A. J. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study / A. J. Hughes [et al] // Neurology. – 2001. – Vol. 57. – P. S34–S38.
10. Hughes, T. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia / T. Hughes, S. Branford // Blood Rev. – 2006. – Vol. 20. – P. 29–41.
11. Ibanez, P. Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms / P. Ibanez [et al] // Arch. Neurol. – 2009. – Vol. 66. – P. 102–108.
12. Illarioshkin, S. N. Mutation Analysis of the parkin Gene in Russian Families with Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism / S. N. Illarioshkin [et al] // Mov Disord. – 2003. – Vol. 18. – P. 914–919.
13. Kim, S. Phase analysis identifies compound heterozygous deletions of the PARK2 gene in patients with early-onset Parkinson disease / S. Kim [et al] // Clin. Genet. – 2011.
14. Lucking, C. B. Association between early-onset parkinson's disease and mutations in the parkin gene / C. B. Lucking [et al] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1560–1567.
15. Mankame, T. Altered gene expression in human cells treated with the insecticide diazinon: correlation with decreased DNA excision repair capacity / T. Mankame [et al] // Hum. Exp. Toxicol. – 2006. – Vol. 25. – P. 57–65.
16. Maruyama, M. Novel Mutation, Pseudo-Dominant Inheritance, and Possible Familial Affects in Patients with Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism / M. Maruyama [et al] // Ann of Neurol. – 2000. – Vol. 48. – P. 245–250.
17. Mata, I. F. Homozygous partial genomic triplication of the parkin gene in early-onset parkinsonism / I. F. Mata [et al] // Neurosci Lett. – 2005. – Vol. 380. – P. 257–259.
18. Niesters, H. G. Molecular and diagnostic clinical virology in real time // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – Vol. 10. – P. 5–11.
19. Nishioka, K. Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease / K. Nishioka [et al] // Ann. Neurol. – 2006. – Vol. 59. – P. 298–309.
20. Pchelina, S. N. G2019S LRRK2 Mutation in Familial and Sporadic Parkinson's Disease in Russia / S. N. Pchelina [et al] // Mov. Disord. – 2006. – Vol. 21. – P. 2234–2236.
21. Pchelina, S. N. Screening for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel LRRK2 variant / S. N. Pchelina [et al] // Eur. J. Neurol. – 2008. – Vol. 15. – P. 692–696.
22. Poorkaj, P. Parkin mutation analysis in clinic patients with early-onset Parkinson's disease / P. Poorkaj [et al] // Am. J. Med. Genet. – 2004. – Vol. 129. – P. 44–50.
23. Ruiz-Ponte, C. Duplication and deletion analysis by fluorescent real-time PCR-based genotyping / C. Ruiz-Ponte, A. Carracedo, F. Barros // Clin Chim Acta. – 2006. – Vol. 363. – P. 138–146.
24. Traeger-Synodinos, J. Real-time PCR for prenatal and preimplantation genetic diagnosis of monogenic diseases / J. Traeger-Synodinos // Mol. Aspects Med. – 2006. – Vol. 27. – P. 176–191.
25. Wu, R. Parkin Mutations and Early-Onset Parkinsonism in a Taiwanese Cohort / R. Wu [et al] // Arch. Neurol. – 2005. – Vol. 62. – P. 82–87.

РЕЗЮМЕ

С. Н. Пчелина, А. К. Емельянов, А. С. Дроздова, А. Ф. Якимовский, А. Л. Шварцман

Метод «дозы гена» на основе количественной ПЦР в реальном времени для выявления делеций/мультипликаций экзонов гена PARK2 и гена SNCA у пациентов с болезнью Паркинсона

Изменения числа копий генов или отдельных экзонов гена могут являться причиной развития ряда наследственных патологий. С использованием разработанного метода оценки дозы отдельных экзонов гена PARK2 и гена SNCA на основе количественной ПЦР в реальном времени с зондами TaqMan нами проведен анализ мутаций, связанных с изменением копийности в генах PARK2 и SNCA у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Делеции отдельных экзонов гена PARK2 выявлены в 5,7 % пациентов с БП (4/70), преимущественно в гетерозиготном состоянии, что затрудняет интерпретацию их клинической значимости. Впервые в России описан случай аутосомно-доминантной БП, обусловленной дупликацией гена SNCA. Разработанный нами метод выявления мутаций с изменением копийности в генах PARK2 и SNCA может быть использован для массового скрининга данных мутаций среди пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, PARK2, SNCA, метод «дозы гена».

SUMMARY

S. N. Pchelina, A. K. Emelyanov, A. S. Drosdova, A. F. Yakimovskii, A. L. Shwarzman

Quantitative real-time polymerase chain reaction analysis of the PARK2 and SNCA gene dosage in patients with Parkinson's disease

Copy number variations of genes or exons can lead to development of inherited disorders. Exonic rearrangements of the PARK2 gene and multiplications of the SNCA gene in patients with Parkinson's disease (PD) were studied by means of developed «gene dosage» method based on quantitative real-time PCR with TaqMan probes. Deletions of different exons of the PARK2 gene were found in 6.2 % (4/65) of PD patients. Most of them were in heterozygous state that makes it difficult to estimate their pathogenic relevance. In one family with autosomal dominant PD the duplication of the SNCA gene was described. The suggested method for gene-dosage detection in the PARK2 and SNCA genes can be used for screening for exonic rearrangements in the PARK2 gene and multiplications of the SNCA gene in PD patients.

Key words: Parkinson's disease, PARK2, SNCA, gene dosage.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.89-008.441.13-06:616.89-008.1]-08

**И. А. Монахова, В. И. Рошин,
В. Г. Агишев, В. С. Султанов**

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «РОПРЕН» В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНЫХ ПСИХОЗОВ

Городская психиатрическая больница № 3 имени И. И. Скворцова-Степанова, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская лесотехническая академия имени С. М. Кирова; Solagran Limited, Мельбурн, Австралия

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголизм – это прогрессивное заболевание, проявляющееся синдромом алкогольной наркоманической зависимости, в динамике которого наблюдаются характерные неврологические, психические и соматические расстройства, а также возникают и социальные конфликты. Под «синдромом зависимости» (понятие, введенное ВОЗ) понимается группа симптомов, характеризующих чрезвычайное потребление спиртного [1]. Алкоголизм считается мультифакториальным заболеванием, подверженность к которому определяется как наследственным предрасположением, так и влиянием среды [1, 5]. Алкоголь действует на функции многих нейрхимических систем мозга – дофаминергическую, ГАМК-ергическую и т. д., сначала вызывая их стимуляцию, а потом истощение. Постоянный прием алкоголя потенцирует глутаматергические функции, что приводит к усилению нейротоксического эффекта эндогенных аминокислот и запускает процессы, обуславливающие последующую гибель нейронов. Гибель холинергических нейронов сопровождается не только снижением холинергических функций, что характеризует действие алкоголя, но может обуславливать снижение памяти при алкоголизме. Развитие алкогольного абстинентного синдрома (ААС) характеризуется [2, 5, 6] снижением чувствительности катехоламиновых рецепторов, что ведет к изменению ГАМК-ергических функций и может приводить к понижению судорожного порога и появлению судорог. Опиоидная система тоже принимает активное участие в развитии свойственных алкоголизму расстройств [2]. При рассмотрении механизма действия алкоголя необходимо учитывать, что он является мембранотропным липофильным веществом, способным растворять липидные слои мембран, изменять состояние рецепторных комплексов мембран и проникать в нервные клетки [4], вызывая нейротоксические эффекты. Значительные нарушения под влиянием алкогольной интоксикации наблюдаются со стороны печени – ее углеводном, белковом, липидном и пигментном обменах. Нарушение функции печени, вызванное действием алкоголя (и его суррогатов), приводит к острому алко-

гольному гепатиту, который часто переходит в хронический гепатит и может закончиться циррозом печени [3, 4, 9]. Во 2-й стадии алкоголизма, кроме ААС, толерантность к алкоголю становится максимальной и наступают специфические расстройства, такие как алкогольные психозы и появление эпилептиформных припадков у больных. Появляются признаки алкогольной деградации и аффективные нарушения в виде алкогольной дисфории, депрессии, нарушения памяти, а также присоединяются признаки органического поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде токсической энцефалопатии. При лечении больных 2-й стадии алкоголизма и развитии ААС сначала проводят инфузионную дезинтоксикационную терапию [7]. Постинтоксикационный алкогольный синдром (ПАС) развивается после завершения алкогольной интоксикации, вне зависимости от тяжести и продолжительности последней, поэтому после этого проводят ПАС – восстанавливающую терапию, направленную на снятие астенического синдрома, лечение психосоматических проявлений заболевания, регенерацию и восстановление функции печени, когнитивных расстройств и других осложнений, вызванных алкоголизмом [2, 8]. К основным методам лечения в этот период относят использование метаболических активаторов; мембраностабилизирующие препараты; витаминотерапию; гепатопротекторы; препараты, снижающие повышенный уровень азотистого обмена, полноценную достаточно калорийную диету и воздержание от алкоголя. Длительность восстановительного периода предусматривает использование препаратов с минимальными побочными эффектами [2, 7]. В данном случае как нельзя лучше подходят препараты растительного происхождения в связи с их меньшей токсичностью (учитывая поражение печени, поджелудочной железы и почек практически у всех больных с данной нозологической формой), возможностью длительного использования и уменьшения побочного действия психотропных препаратов при психозах [5]. Одним из таких препаратов является растительный препарат «Ропрен» на основе полипrenoлов, выделенных из хвои ели (*Picea Abies L. Karst.*). Препарат оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое действие, нормализует процессы окислительного фосфорилирования на уровне клеточного метаболизма. Способствует восстановлению мембран гепатоцитов путем конкурентного ингибирования перекисных процессов. В печени метаболизируется в долихол, участвующий в гликозилировании мембранных белков и образовании гликопротеинов. Долихол был найден в ниграстриатумной зоне головного мозга в везикулах вместе с холестерином, фосфолипидами, убихиноном и белками [10]. Препарат обладает антифиброзирующим действием, снижая степень жировой дистрофии печени и уровень фиброза печени в 2 раза [3, 4]. Было показано, что «Ропрен» обладает выраженным гепатопротекторным и нейропротекторным эффектом [9]. Он оказывает психоактивирующее действие на головной мозг, изменяя активность мезолимбической и нигростриатной дофаминергических систем [10]. Действие «Роп-

рена» связывают с его участием в процессах репарации поврежденных клеточных мембран и трансформации мембраносвязанных ферментов, таких как ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза, моноаминоксидаза, за счет изменения вязкости липидного бислоя мембран митохондрий мозга [10]. Все эти свойства препарата «Ропрен» позволили нам предположить, что он может оказаться перспективным препаратом для лечения алкоголизма и связанных с ним психических нарушений.

Цель исследования: оценка лечебной эффективности и безопасности препарата «Ропрен» при алкогольных психозах и сравнение эффективности терапии препаратом «Ропрен» с традиционной терапией, рекомендованной международными стандартами лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое сравнительное клиническое исследование было проведено на базе психиатрической больницы № 3 им. Скворцова-Степанова на 90 больных с алкогольными психозами. Контрольной группе больных (30 человек) проводилось лечение согласно международным стандартам лечения ААС: дезинтоксикация, витамины группы В, ноотропы, церебропротекторы, бензодиазепины. Опытная группа больных (60 человек) получала препарат «Ропрен» на фоне дезинтоксикационной терапии и транквилизаторов бензодиазепинового ряда. Препарат давали больным по 8 капель 3 раза в день перед едой на протяжении 30 дней. Ноотропы, церебропротекторы и витамины группы В больные этой группы не получали. Критерии включения: диагноз «хронический алкоголизм 2 стадии, алкогольный психоз» (диагноз алкогольной зависимости по критериям МКБ-10 на момент включения в исследование); наличие микроочаговой неврологической симптоматики, проявлений полиневропатии; возраст от 20 до 60 лет; длительность заболевания не менее 3-х лет. Критерии исключения: больные с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации; выраженные побочные реакции на используемый препарат. Диагноз заболевания ставился на основании оценки анамнеза заболевания каждого больного врачом-психиатром и неврологом. Оценка психического статуса проводилась с помощью различных шкал: больные обследовались клиническим психиатрическим методом путем проведения полуструктурированного интервью. Методика оценки эмоционального фона (шкала тревоги и депрессии) HADS (A. S. Zigmond и R. P. Snaith, 1983) до и после лечения. Оценка соматовегетативного статуса с помощью внутрибольничного опросника «Лист симптомов» до и после курса терапии. Для диагностики периферической сенсомоторной полиневропатии проводили неврологическое клинико-инструментальное обследование, включающее оценку шкалы симптомов – НСС (Neuropathy Symptom Score, или невропатической симптоматический счет) и шкалы признаков NDS (Neuropathy Disability Score или невропатический дисфункциональный счет) (M. J. Young, 1993, P. J. Dyck, 1992) в начале терапии, на 15-й день и по завершению курса терапии. Определялись биохими-

ческие и клинические показатели крови до лечения, на 15-й день и после завершения курса лечения (АлТ, АсТ, общий билирубин, тимоловая проба, ЩФ, холестерин, глюкоза, амилаза крови). Оценку функционального состояния центральной нервной системы) проводили методом ЭЭГ с помощью 19-канального энцефалографа фирмы «Мишар». Результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований обрабатывались с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с учетом t-критерия Стьюдента.

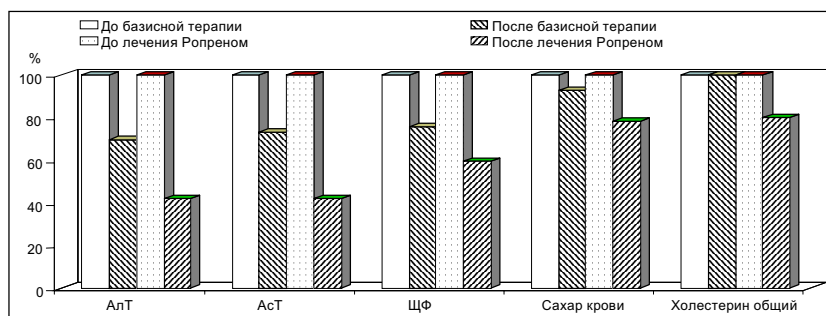
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные дают основания для оценки «Ропрена» как активного препарата сбалансированного гепатопротективного, церебропротективного, анксиолитического и антиастенического действия, оказывающего значительное влияние на соматовегетативную составляющую абстинентного синдрома, астении и явлений полиневропатии (ПНП). На момент начала лечения все больные предъявляли различные жалобы, в той или иной степени были выражены различные психопатологические синдромы: делириозный, абстинентный, дисфорический (синдром аффективной неустойчивости), астенический, астено-депрессивный. 30% пациентов составляли больные с хроническими вирусными гепатитами В и С. Основное течение хронического алкоголизма было отягощено такими сопутствующими заболеваниями, как хронический вирусный гепатит, пневмония, наркомания, токсикомания, ВИЧ-инфекция, ЧМТ. Число больных наркоманией составляло в контроле 3,3%, в опыте – 13,3%, пациентов с судорожным синдромом, соответственно, 10 и 20%. Средняя продолжительность заболевания в опытной и контрольной группе больных в среднем составляла 10 лет. Клинически выраженная форма тревоги/депрессии (по шкале HADS выше 11 баллов наблюдалась у 100% больных до лечения) имела различную глубину и выраженность симптомов. Применение препарата «Ропрен» у больных обеспечивает нормализацию психосоматического статуса, выход из посталкогольной депрессии и астении – у 80% по шкале HADS, у 20% сохранялись признаки легкой депрессии. Положительная динамика от лечения наблюдалась в более короткие сроки – на 15-й день – и выражалась в купировании продуктивной симптоматики, улучшении фона настроения, улучшении памяти, большей устойчивости внимания, увеличении работоспособности, редукции тревоги, раздражительности, плаксивости. Препарат оказывал психостимулирующее и антиастеническое действие. Результаты исследования показали клиническую эффективность препарата «Ропрен». Регресс абстинентного синдрома наступал в 2 раза быстрее в опытной группе, принимавшей «Ропрен» (в среднем на 5–7-е сутки, а в контрольной группе больных – на 14–21-е сутки). Наблюдалось заметное улучшение неврологического статуса у 81,4% больных на фоне лечения препаратом «Ропрен», в контрольной группе улучшение

наступило лишь у 36,7 % больных. Улучшение неврологической симптоматики в опытной группе больных наступает в среднем к 15-му дню, тогда как в контроле – к 21–30-му дню. Применение «Ропрена» позволило снизить степень проявлений полиневропатии более значительно, чем в контрольной группе: в опытной группе – к 10–15-му, а в контроле – к 21–30-му дню терапии. На ЭЭГ отмечалось усиление мощности альфа-ритма, снижение ирритативных проявлений и процессов возбуждения, а также исчезновение или уменьшение признаков сосудистой нестабильности. Улучшение произошло у 66 % больных, без существенной динамики остались 23,5% больных, тогда как в контрольной группе отмечается незначительная положительная динамика только у 23,5% больных, 76,5% больных – без существенной динамики. Под действием препарата «Ропрен» у больных наблюдается улучшение метаболизма печени, поджелудочной железы, нормализация их биохимических показателей, что приводит к быстрейшему купированию алкогольного абстинентного синдрома (рисунок).

ВЫВОДЫ

По сравнению с контрольной группой состояние больных опытной группы улучшалось в 2 раза быстрее. Препарат устраняет последствия токсического воздействия алкоголя и его метаболитов, восстанавливает функцию печени и поджелудочной железы. Наиболее быстрая и отчетливая динамика в купировании ААС и психотических симптомов наблюдалась у пациентов до 35-летнего возраста со стажем алкоголизации до 5 лет. Новый лекарственный препарат растительного происхождения «Ропрен» обладает совокупностью фармакологических свойств, которые позволяют успешно купировать основные последствия хронического алкоголизма – астенический синдром, психосоматические нарушения, восстанавливать сон, улучшать метаболизм печени, почек и поджелудочной железы, повышать антиоксидантный статус организма и, что очень важно, быстро купировать сопутствующие проявления полиневропатии, психотические переживания и когнитивные расстройства. Следует отметить, что «Ропрен» хорошо переносится пациентами, безопасен и удобен в применении; побочных эффектов, аллергических реакций не наблюдалось ни у одного больного в опытной группе за все время лечения. Таким образом, использование препарата «Ропрен» показывает более быстрый регресс психических расстройств, неврологических нарушений, биохимических и лабораторных показателей, что позволяет внедрить его в практику лечения экзогенных алкогольных и других токсических психозов, снизить количество парентеральных вмешательств и экономические затраты на лечение больных данной нозологической группы.



Основные биохимические показатели крови у больных алкоголизмом после лечения «Ропреном» в сравнении с базисной терапией

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтишлер, В. Б. Алкоголизм: рук-во по психиатрии / В. Б. Альтишлер; под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – С. 250–293.
2. Афанасьев, В. В. Алкогольный абстинентный синдром / В. В. Афанасьев. – СПб: «Интермедика», 2002. – 336 с.
3. Голованова, Е. В. Эффективность нового растительного гепатопротектора Ропрен в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом / Е. В. Голованова, Е. В. Винницкая // «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология». – 2010. – №7. – С. 97–102.
4. Свидерский, В. Л. Анализ действия полипренольного препарата «Ропрен» и холинальфосцератного препарата «Глиатилин» на мембраносвязанные и «растворимые» формы холинэстеразы моноаминоксидазы мозга и сыворотки крови крыс при тетрагорметановой модельной системе печеночной энцефалопатии / В. Л. Свидерский, В. С. Султанов, В. И. Рошин // Доклады Академии наук. – 2007. – Т. 412. – № 3. – С. 412–416.
5. Софронов, А. Г. Избранные вопросы наркологии / А. Г. Софронов. – СПб.: ВМедА, 1994. – 47 с.
6. Сухарева, Г. В. Алкогольная болезнь печени / Г. В. Сухарева // Consilium-medicum. Гастроэнтерология. – 2003. – Т. 5. – № 3. – С. 26–27.
7. Энтин, Г. М. Лечение алкоголизма / Г. М. Энтин. – М.: Медицина, 1990. – 416 с.
8. Шабанов, П. Д. Руководство по наркологии / П. Д. Шабанов. – 2-е изд. – СПб.: Лань, 1999. – С. 148–150; 167–191.
9. Шабанов, П. Д. Защитные эффекты полипренолов на модели подострого гепатоза с энцефалопатией у крыс / П. Д. Шабанов, В. С. Султанов, А. А. Лебедев // Мед. академ. журн. – 2010. – Т. 10. – № 2. – С. 50–57.
10. Fedorow, H. Dolichol is the major lipid component of human substantia nigra neuromelanin / H. Fedorov [et al] // J. Neurochem. – 2005. – № 92 (4). – P. 990–995.

РЕЗЮМЕ

И. А. Монахова, В. И. Рошин, В. Г. Агишев, В. С. Султанов

Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата «Ропрен» в лечении алкогольных психозов

Препарат «Ропрен», который относится к экзогенным изопреноидам, может оказаться перспективным препаратом для лечения различных психических заболеваний, в том числе алкоголизма и связанных с ним психических нарушений. Препарат «Ропрен» выделен из хвоя ели. Он относится к классу полипренолов, которые являются природными биорегуляторами многих метаболически важных процессов в животном организме. Пренолы являются аналогами эндогенного транспортного липида – долихола, который регулируют N-гликозилирование белков в долихолафос-

фатном цикле во время синтеза гликопротеинов. Долихолы располагаются внутри фосфолипидного бислоя мембран, и предполагают, что они определяют и модифицируют текучесть, стабильность и проницаемость мембран. Действие препарата «Ропрен» связывают с участием его в процессах репарации поврежденных клеточных мембран, а также в процессах трансформации мембраносвязанных ферментов, таких как ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза и моноаминоксидаза, за счет изменения вязкости липидного бислоя мембран митохондрий мозга. При сравнении эффективности двух способов лечения (традиционной терапии, рекомендованной международными стандартами и терапии, включающей «Ропрен») был сделан вывод, что лечение с включением препарата «Ропрен» более результативно: регресс абстинентного синдрома, купирование посталкогольной депрессии и полиневропатических нарушений наступает в среднем в 2 раза быстрее, чем в процессе традиционной терапии.

Ключевые слова: алкоголизм, полипренолы, алкогольные психозы.

SUMMARY

*I. A. Monakhova, V. I. Roschin, V. G. Agishev,
V. S. Soultanov*

Clinical studies of efficacy and safety of ropren in treatment of alcoholic psychosis

The drug Ropren® is extracted from the needles of spruce (*Picea Abies* L. Karst) and is a concentrate of polyprenols. It has a hepatoprotective, hypolipidemic effect, normalizing the process of oxidative phosphorylation at the level of cellular metabolism. The effect of the drug is the result of its impact on the reparation processes in the damaged cell membranes and transformation of the membrane-bound enzymes such as acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and monoamine oxidase (MAO), due to changes in the viscosity of the lipid bilayer of mitochondrial membranes of the brain, as well as of its influence on the dopaminergic system. Skvortsov-Stepanov Psychiatric Hospital undertook an open comparative clinical trial of the drug Ropren in 90 patients suffering from chronic alcoholism with alcoholic psychosis. The effectiveness of the two treatment regimens was compared (conventional treatment recommended by international standards, and Ropren® therapy). The therapy including Ropren® was found to be more effective. Ropren® belongs to exogenous isoprenoids and may become a promising drug in the treatment of various mental diseases, including alcoholism and related mental disorders.

Key words: alcoholism, polyprenols, alcoholic psychosis.

© С. Х. Аль-Шукри, И. А. Корнеев, С. Ю. Глазнева, 2012 г.
УДК 616.62-008.22-055.1:612.616.3

**С. Х. Аль-Шукри, И. А. Корнеев,
С. Ю. Глазнева**

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ ВОЗРАСТНОГО ДЕФИЦИТА АНДРОГЕНОВ У МУЖЧИН С РАССТРОЙСТВАМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Проблема возрастного дефицита андрогенов (ВАД) в последние годы приобретает все большую значимость для клинической медицины. В соответствии с определением рабочих групп Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) и Международного общества по изучению возрастных изменений у мужчин (МОИВИМ), он представляет собой клинический и биохимический синдром, связанный с увеличением возраста и характеризующийся типичными симптомами и снижением уровня тестостерона в крови [3, 14]. ВАД развивается у 30–70 % мужчин в возрасте 40–70 лет и сопровождается нарушением обменных процессов с появлением ухудшающих качество и снижающих продолжительность жизни клинических симптомов [4, 6, 14]. В связи с тем, что ВАД распространен у мужчин в возрасте, для которого характерно появление

копулятивных и дизурических расстройств, развитие атрофических и пролиферативных процессов в предстательной железе, а также принимая во внимание, что предстательная железа имеет гормональные механизмы регуляции и медикаментозная коррекция андрогенного дефицита может привести к ее функциональной и структурной перестройке, важно изучение подходов к диагностике у пациентов с ВАД и расстройствами мочеиспускания с целью последующего определения показаний к проведению заместительной гормональной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты обследования 100 мужчин, последовательно обратившихся в плановом порядке в клинику урологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 2007 по 2009 гг. в связи с расстройствами мочеиспускания. Возраст обследованных больных варьировал от 41 до 80 лет и в среднем составил $59,9 \pm 1,7$ года. Функциональное состояние нижних мочевых путей оценивали при интерпретации данных ультразвукового сканирования и урофлоуметрии. Количественную оценку расстройств мочеиспускания проводили методом анкетирования по вопроснику IPSS и L [8]. Для оценки выраженности симптомов андрогенного дефицита использовали анкету AMS [10], определяя степень проявления каждого из симптомов, а также их суммарную балльную оценку и количество баллов психологического, соматического и сексологического доменов. Для биохимической верификации степени андрогенной насыщенности организма определяли уровни общего тестостерона ($T_{\text{оо}}$) крови и глобулина, связывающего половые стероиды; концентрации свободного ($T_{\text{св}}$) и биодоступного ($T_{\text{бд}}$)

тестостерона находили расчетным методом по формулам A. Vermeulen [15]. Для интерпретации жалоб на копулятивные расстройства применяли расчет международного индекса эректильной функции (МИЭФ) [13]. Достоверность связей между признаками анализировали при помощи t-теста Стьюдента, χ^2 -теста, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, множественного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного обследования у 64 (64 %) пациентов диагностирована доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ); у 20 (20 %) – хронический абактериальный простатит (ХАП), у 16 (16 %) – сочетание ДГПЖ и ХАП. Объем предстательной железы по данным УЗИ в среднем составил $43,7 \pm 14,2$ см³, у больных с ДГПЖ и ХАП – $59,1 \pm 20,8$ и $20,9 \pm 3,4$ см³ соответственно; объем остаточной мочи после мочеиспускания (ОМ) в среднем составил $92,4 \pm 46,1$ см³, у больных с ДГПЖ и ХАП – $127,9 \pm 73,3$ и $48,0 \pm 26,9$ см³ соответственно. Максимальная объемная скорость мочеиспускания в среднем составила $9,5 \pm 2,9$ мл/с, у больных с ДГПЖ и ХАП – $9,1 \pm 2,7$ и $10,0 \pm 3,4$ мл/с соответственно. Сумма баллов по шкале IPSS в среднем составила $14,1 \pm 7,2$, у больных с ДГПЖ – $14,3 \pm 7,8$, с ХАП – $19,4 \pm 8,1$. При этом пациенты с расстройствами мочеиспускания при ДГПЖ легкой степени выраженности были моложе и в большей степени страдали от симптомов опорожнения, чем больные с умеренной и тяжелой степенями дизурии ($t=2,82$, $p=0,004$ и $t=2,46$, $p=0,002$ соответственно), у которых наблюдали более выраженную ирритативную симптоматику.

Число баллов анкеты AMS в среднем составило $37,9 \pm 3,2$, у больных с ДГПЖ – $23,8 \pm 4,1$, с ХАП – $60,1 \pm 15,3$. Симптомы гипогонадизма были обнаружены у подавляющего большинства (87 %) больных, при этом слабо, умеренную и тяжелую симптоматику андрогенодефицита мы наблюдали у 40 (40 %), 32 (32 %) и 15 (15 %) мужчин соответственно. Наиболее выраженными количественно оказались симптомы сексологического домена: снижение частоты сексуальных отношений, снижение количества утренних эрекции. Среди больных с ДГПЖ у 8 (12,5 %) мужчин симптомы старения не были выражены, а слабо, умеренно и сильно выражены у 24 (37,5 %), 20 (31,2 %) и 12 (18,8 %) пациентов соответственно. Среди больных с ХАП у 3 (15 %) мужчин симптомы старения не были выражены, сильно выражены – у 17 (85 %) пациентов. Полученные нами данные позволили выявить высокую степень несоответствия и отсутствие достоверности связей между числом баллов анкеты AMS и уровнем тестостерона в крови. Среди 13 (13 %) больных, общая сумма баллов у которых по результатам анкетирования по вопросу AMS составила менее 26 баллов (отсутствие клинических признаков ВАД), было обнаружено, что низкие значения $T_{об}$ определяются у 3 (23 %) пациентов, высокие – у 10 (77 %); низкие значения $T_{св}$ определяются у 10 (77 %) пациентов, высокие – у 3 (23 %); низкие значения $T_{бд}$ оп-

ределяются у 4 (31 %) пациентов, высокие – у 9 (69 %). При этом низкий уровень $T_{св}$ определялся у всех пациентов с низкими значениями как $T_{об}$, так и $T_{бд}$. Среди 87 (87 %) больных, общая сумма баллов у которых по результатам анкетирования по вопроснику AMS составила более 26 баллов (наличие клинических признаков ВАД), было обнаружено, что низкие значения $T_{об}$ определяются у 20 (23 %) пациентов, высокие – у 67 (77 %); низкие значения $T_{св}$ определяются у 77 (85 %) пациентов, высокие – у 13 (15 %); низкие значения $T_{бд}$ определяются у 31 (36 %) пациента, высокие – у 56 (64 %). При этом низкий уровень $T_{св}$ также определялся у всех пациентов с низкими значениями как $T_{об}$, так и $T_{бд}$.

Нами были выявлены связи между уровнем $T_{об}$ и наличием повышенной потливости (AMS3), проблем со сном (AMS4) и нарушениями либидо (AMS17): $r=0,48$; $p=0,025$; $r=0,42$; $p=0,049$ и $r=0,38$; $p=0,080$ соответственно. Кроме того, при сравнении групп пациентов с уровнями $T_{об} > 8$ нмоль/л и $T_{об} \leq 8$ нмоль/л были получены достоверные различия следующих симптомов ВАД: повышенной потливости (AMS3, $p=0,024$), проблем со сном (AMS4, $p=0,036$), сочетания этих двух симптомов (AMS3+AMS4; $p=0,01$), их сочетания с наличием тревожности (AMS3+AMS4+AMS8; $p=0,006$), а также комбинаций AMS4+AMS8 ($p=0,017$), AMS3+AMS4+AMS8+AMS17 ($p=0,012$), AMS3+AMS4+AMS17 ($p=0,018$), AMS3+AMS8+AMS17 ($p=0,04$) и AMS4+AMS8+AMS17 ($p=0,046$).

По результатам проведенного анализа чувствительность и специфичность анкеты AMS в диагностике ВАД у обследованных мужчин при помощи измерения $T_{об}$, $T_{св}$ и $T_{бд}$ составили 87 и 13 %, 88 и 19 % и 88 и 14 % соответственно. Низкая специфичность, наиболее вероятно, была обусловлена высокой достоверностью ее связей с сопутствующими заболеваниями. При помощи одномерного дисперсионного анализа была доказана достоверность связей между выраженностью симптомов сексологического домена анкеты AMS и наличием сопутствующими заболеваниями – гипертонической болезни и ишемической болезни сердца со стенокардией ($p=0,008$ и $p=0,003$ соответственно), а также между ишемической болезнью сердца со стенокардией и суммой баллов анкеты AMS ($p=0,048$).

Несмотря на то, что копулятивные расстройства не были причиной обращения, они были обнаружены у 91 (91 %) больного. При этом, как правило, преобладала умеренная степень выраженности симптомов, а наиболее выраженным оказалось снижение удовлетворения от полового акта ($p=0,048$), в том числе и в подгруппах мужчин с ДГПЖ и ХАП ($p=0,042$ и $p=0,036$ соответственно).

При помощи регрессионного анализа была обнаружена высокая степень достоверности связей между суммарным баллом анкеты МИЭФ и уровнями общего, свободного и биодоступного тестостерона ($R^2=0,86$, $p=0,003$; $R^2=0,61$, $p=0,002$ и $R^2=0,61$, $p=0,003$ соответственно). Установлено, что симптомы, составляющие МИЭФ, также тесно связаны с симптомами ВАД и нижних мочевых путей ($r=0,7$; $p=0,006$ и $r=0,6$; $p=0,005$ соответственно). Боль-

шей степени выраженности симптоматики ВАД соответствовала большая степень копулятивных расстройств, а большей степени выраженности копулятивных расстройств соответствует большая степень дизурии.

Урологические аспекты проблемы возрастного дефицита андрогенов у мужчин стали широко обсуждать сравнительно недавно, после того, как ряду исследователей коллективов удалось убедительно продемонстрировать тенденцию к уменьшению выработки тестостерона у мужчин после 30-летнего возраста [9, 10, 11], сопровождающемуся появлению характерных симптомов [11].

Диагностика возрастного дефицита андрогенов должна быть основана на комплексной оценке клинических симптомов болезни и биохимическом подтверждении низкого уровня тестостерона крови [10], однако подходы к оценке жалоб больных в настоящее время не стандартизированы, а точность лабораторной диагностики стероидных гормонов зависит от большого количества параметров, которые не всегда удается принять во внимание [12]. Кроме того, многие авторы отмечают парадоксально низкую достоверность связей между выраженностью симптомов и уровнем тестостерона крови [3, 13]. Отражения этих противоречий мы наблюдали и в нашей работе.

Так, несмотря на сравнительно высокую чувствительность, специфичность рекомендованной для выявления мужчин с андрогенным дефицитом анкеты AMS составила лишь 19%. Это значительно ниже аналогичного показателя в работе J. E. Morley et al. [14], что, очевидно, можно, с одной стороны, связать с особенностями анкеты, а с другой стороны, объяснить различиями обследованных больных. Большинство обследованных нами пациентов имели избыточный вес и страдали от сопутствующих заболеваний, кроме того, они могли иметь не связанные с дефицитом тестостерона причины нарушения психологического и сексологического компонентов, например, обусловленные расстройствами мочеиспускания. При этих условиях анкетирование неизбежно привело к большому числу ложноположительных результатов, что могло быть как следствием специфики заболеваемости обследованных нами пациентов, так и отражением особенностей больных с расстройствами мочеиспускания в целом.

Несмотря на то, что поводом для обращения к врачу-урологу у обследованных нами мужчин являлись расстройства мочеиспускания и стремление выполнить контрольное обследование состояния предстательной железы, более трети из них имели снижение уровня тестостерона крови, сопровождающееся соответствующими симптомами. Это подтверждает мнение специалистов о том, что мужчины, как правило, не воспринимают возрастную дефицит андрогенов как самостоятельное заболевание и считают, что жалобы обусловлены возрастом. Болезнь оставалась бы нераспознанной, если бы врач не инициировал соответствующую беседу и не назначил бы обследование.

В соответствии с полученными нами данными, существует тесная связь между андрогенной насыщенностью организма и показателями, характеризующими акт мочеиспускания, при этом ключевую роль играет состояние предстательной железы. У обследованных мужчин, большинство из которых страдали ДГПЖ, большим значениям уровня тестостерона крови соответствовали большие размеры простаты, и, следовательно, клинические признаки обструкции мочевых путей. Низкому уровню тестостерона соответствовали меньшие размеры предстательной железы, а также асептическое воспаление этого органа, в том числе и с исходом в склероз шейки мочевого пузыря, сопровождающееся характерными изменениями в моче. Эти наблюдения укладываются в современные представления о гормональной регуляции простаты, согласно которым, гипогонадизм может служить фоновым процессом для развития воспаления с последующей дисплазией, простатической интраэпителиальной неоплазией и злокачественной трансформацией [15].

В ходе исследования было отмечено статистически достоверное увеличение степени выраженности копулятивных расстройств при уменьшении уровней общего, свободного и биодоступного тестостерона. При этом с увеличением степени копулятивных расстройств пациенты предъявляли больше жалоб по всем доменам вопросника AMS. У больных с расстройствами мочеиспускания при ДГПЖ определялись более выраженные нарушения копулятивной функции, чем у больных хроническим простатитом. Кроме того, было установлено, что нарушения копулятивной функции у мужчин с расстройствами мочеиспускания в большей степени обусловлены содержанием общего, свободного и биодоступного тестостерона в плазме крови, чем клиническими проявлениями СДТ (вопросник AMS) и показателями, характеризующими мочевые расстройства (вопросник IPSS и характеристики мочеиспускания).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлено наличие тесной взаимосвязи между симптомами возрастного андрогенного дефицита, симптомами нижних мочевых путей и копулятивными нарушениями, а также проявлениями сопутствующих заболеваний. Уровень свободного тестостерона крови и симптоматика возрастного андрогенного дефицита, выраженная в баллах анкеты AMS, наиболее точно характеризуют наличие возрастного андрогенного дефицита у мужчин с расстройствами мочеиспускания, при этом повышение потливости, нарушения сна, снижение полового влечения и появление тревожности позволяют заподозрить наличие возрастного андрогенного дефицита. Таким образом, при обследовании мужчин старшего возраста с наличием расстройств мочеиспускания необходимо учитывать возможность наличия у них возрастного дефицита андрогенов и, при его клинико-лабораторном подтверждении, рассмотреть вопрос о возможности применения гормонзаместительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аль-Шукри, С. Х.* Опухоли мочеполовых органов: рук-во для врачей / С. Х. Аль-Шукри, В. Н. Ткачук. – СПб.: Питер, 2000. – 309 с.
2. *Аль-Шукри, С. Х.* Сексуальная функция у мужчин с сопутствующими урологическими заболеваниями / С. Х. Аль-Шукри, И. А. Корнеев // Урология. – 2005. – № 3. – С. 18–22.
3. Андрология: мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / пер. с англ.; под ред. Э. Нейшлага и Г. М. Бере. – 2-е изд. – М.: Мед. информ. аг-во, 2005. – 551 с.
4. *Верткин, А. Л.* Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика, лечение / А. Л. Верткин, А. В. Наумов, Л. Ю. Моргунов [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2008. – Т. 11. – № 5. – С. 20–29.
5. *Дедов, И. И.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калинин. – М.: Практ. мед., 2006. – 239 с.
6. *Зимин, О. Н.* Влияние андрогенного дефицита на качество жизни мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Н. Зимин. – Москов. гос. медико-стоматол. ун-т. – М., 2008. – 24 с.
7. *Корнеев, И. А.* Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин / И. А. Корнеев // Андрология и генитальная хирургия. – 2007. – № 2. – С. 6–9.
8. *Barry, M. J.* The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia / M. J. Barry, F. J. Fowler, M. P. O'Leary [et al] // J. Urol. – 1992. – Vol. 148. – P. 1549–1553.
9. *Chang, I. H.* A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men / I. H. Chang, S. Y. Oh, S. C. Kim // J. Urol. – 2009. – Vol. 182. – № 1. – P. 215–220.
10. *Heinemann, L. A. J.* A new aging males symptoms (AMS) rating Scale / L. A. J. Heinemann, T. Zimmermann, A. Vermeulen // Aging Male. – 1999. – Vol. 2. – № 2. – P. 105–114.
11. *Morley, J. E.* Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism / J. E. Morley [et al] // Maturitas. – 2006. – Vol. 54. – № 3. – P. 305–306.
12. *Ponholzer, A.* Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire / A. Ponholzer,

C. Temml, K. Mock [et al] // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 47. – № 1. – P. 80–85.

13. *Rosen, R. C.* The international index of erectile dysfunction (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction / R. C. Rosen, A. Riley, G. Wagner [et al] // Urol. – 1997. – Vol. 49. – P. 822–830.

14. *Travison, T. G.* The natural history of symptomatic androgen deficiency in men: onset, progression, and spontaneous remission / T. G. Travison, R. Shackelton, A. B. Araujo [et al] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – Vol. 56. – № 5. – P. 831–839.

15. *Vermeulen, A.* Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays / A. Vermeulen // J. Endocrinol. Invest. – 2005. – Vol. 28. – № 3. – P. 28–31.

РЕЗЮМЕ

С. Х. Аль-Шукри, И. А. Корнеев, С. Ю. Глазнева

Новые перспективы диагностики возрастного дефицита андрогенов у мужчин с расстройствами мочеиспускания

При обследовании мужчин старшего возраста с расстройствами мочеиспускания необходимо учитывать наличие у них возрастного дефицита андрогенов и, при его клинико-лабораторном подтверждении, рассмотреть вопрос о возможности применения гормонзаместительной терапии.

Ключевые слова: возрастной андрогенодефицит, расстройства мочеиспускания, тестостерон.

SUMMARY

S. H. Al-Shukry, I. A. Korneyev, S. Yu. Glasneva

New prospects in diagnosis of age-related androgen deficiency in men with urination defects

On examination of elderly patients with disorders in urination it is necessary to check whether they have an age-related androgen deficiency and in case of clinical and laboratory confirmation of the fact one may tackle the problem of administering the hormone replacement therapy.

Key words: age-related androgen, urination disorders, testosterone.

© Т. Э. Иващенко, В. М. Болотских, 2012 г.
УДК 618.3-06:618.346-007.251]:575

Т. Э. Иващенко, В. М. Болотских

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ GSTS У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ

НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Проблема преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) в настоящее время остается актуальной, так как данная акушерская патология способствует увеличе-

нию перинатальной заболеваемости и смертности [12]. Несмотря на огромный интерес к данной проблеме, нерешенных вопросов этиологии и патогенеза остается достаточно много. В частности, актуальной проблемой является прогнозирование и профилактика ПИОВ [1, 10].

Одна из вероятных причин разрыва плодных оболочек – изменения в антиоксидантной системе, в частности – активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13]. Усиление процессов ПОЛ, как доказали А. J. Sbarra et al., может активироваться микроорганизмами при участии фагоцитов и макрофагов. Активация этой системы приводит к запуску процессов выработки цитокинов, а это, в свою очередь, может повреждать плодные оболочки [14].

Кроме того, F. Vadillo-Ortego et al. (1995) считают, что витамин С и микроэлементы играют роль в биосинтезе коллагена, поэтому дефицит этих веществ может способствовать или предрасполагать к ПИОВ [15].

Для защиты от активных форм кислорода, азота и других радикалов особенно важен кофермент глутатион –

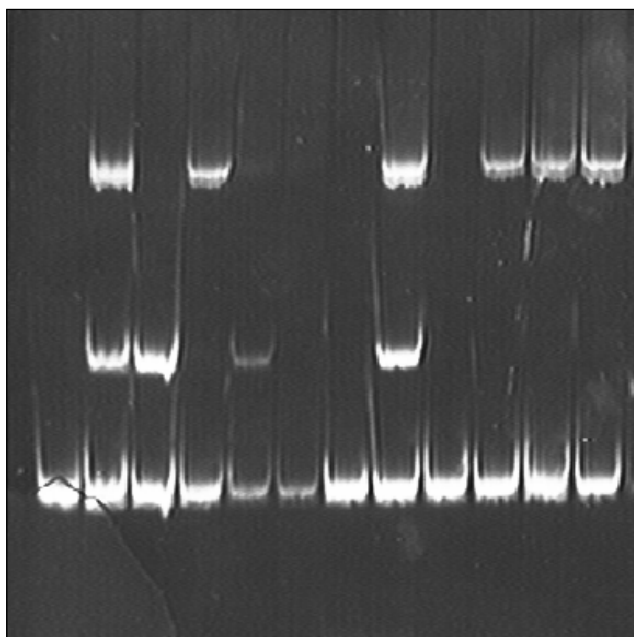


Рис. 1. Электрофореграмма ПЦР-продуктов генов GSTM1 и GSTT1

низкомолекулярный трипептид, водорастворимый антиоксидант, находящийся в высокой концентрации почти во всех клетках, а также вне клеток [6]. В частности, он содержится в избытке в жидкости, выстилающей эпителий легких, которая является первой линией защиты от ингалированных оксидантов [12]. Глутатионовая антиоксидантная система эффективно защищает клетки от оксидативного стресса.

Синтез глутатион-S-трансфераз контролируется генами, расположенными на различных хромосомах, для каждого из них описан ряд полиморфизмов, которые влияют на функциональную активность ферментов. Полиморфизм ферментов семейства глутатион-S-трансфераз определяет индивидуальную чувствительность организма к воздействию факторов внешней среды [7].

К настоящему времени у человека описано несколько классов цитозольных глутатион-S-трансфераз: альфа (GSTA), мю (GSTM), пи (GSTP), тэта (GSTT), каппа (GSTK), сигма (GSTS), омега (GSTO) и зета (GSTZ). Деление на классы основано на степени гомологии аминокислотных последовательностей этих ферментов и их иммунореактивности. Некоторые из генов, кодирующих этих белки, характеризуются значительным популяционным полиморфизмом.

Целью настоящей работы явилось изучение особенности полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у беремен-

ных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения особенности полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке были исследованы две группы женщин. Основную группу составили беременные с ПИОВ при доношенном сроке. В контрольную группу вошли пациентки со своевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке. В исследуемые группы не включались беременные с тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями (бронхиальная астма, сахарный диабет, коллагенозы и т. д.), выраженной акушерской патологией (тяжелые формы гестоза, декомпенсированная плацентарная недостаточность и т. д.).

Работа выполнена на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови. Методом полимеразной цепной реакции исследована частота нулевого генотипа по генам GSTT1 и GSTM1.

Смесь для амплификации, объемом 25 мкл, включала 15 нМ каждого праймера, 67 мМ трис-HCl, pH 8,8, 16,6 мМ сульфата аммония, 6,7 мМ MgCl₂, 6,7 мкМ ЭДТА, 10 мМ меркаптоэтанол, 170 мкг BSA, 1,0 мМ каждого dNTP и 1U Taq-ДНК-полимеразы (производство «Бион», Москва).

Для амплификации фрагментов генов GSTM1 (GSTM1 FGAACTCCCTGAA AAGCTA AAGC; GSTM1 R GTT GGGCTCAAATATACGGTGG) и GSTT1 (GSTT1 FTTC CTTACTGGTCCTCACATCTC; GSTT1 RTCACCGGAT CATGGC CAG CA) использовали следующие условия ПЦР: после денатурации (94 °C, 7 мин) проводили 32 цикла амплификации в режиме 94 °C – 1 мин; 53 °C – 1 мин; 72 °C – 1 мин 20 с. После амплификации анализировали продукты реакции в 7,0 %-м полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в проходящем УФ-свете.

Гомозиготы «+ / +» и гетерозиготы «+ / -» по нормальному аллелю определяли по наличию на электрофореграммах продукта амплификации размером 315 п.о. для GSTT1 и фрагмента 271 п.о. для GSTM1. Отсутствие соответствующего фрагмента указывало на гомозиготность индивидуума по делеции соответствующего гена (- / -). В качестве внутреннего контроля использовали амплификацию фрагмента гена СУРА1 (192 п.о.). Гетерозиготные особи 0 / + не дискриминировались (рис. 1).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы «STATISTICA v6.0». При сравнении частот генотипов использовали стандартный критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ген GSTM1. Частоты генотипов GSTM1 0/0 и GSTM1+ составили 48,5 и 51,4% в контрольной группе, 60,7 и 39,3% у пациентов с ПИОВ (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот генотипов гена GSTM1 в основной группе и в контроле

Генотип	Контроль		Основная группа	
	n	%	n	%
GSTM10/0	35	48,5	51	60,7
GSTM1+	37	51,4	33	39,3
Всего	72	100	84	100

Сравнительный анализ частоты делеции гена GSTM1 между выборками пациентов с ПИОВ и контролем не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Однако хотелось бы отметить некоторое повышение частоты «функционально ослабленного» генотипа GSTM1 0/0 в основной группе.

Ген GSTT1. Сравнительный анализ частоты делеции гена GSTT1 между выборками пациентов с ПИОВ и контролем выявил статистически значимые различия ($p = 0,038, \chi^2 = 4,6$). Частоты генотипов GSTT1 0/0 и GSTT1+ составили 16,7 и 83,3% в контрольной группе и 31,0 и 69,0% в группе пациентов с ПИОВ (табл. 2). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, носительство генотипа GSTT1 0/0 увеличивает риск развития ПИОВ более чем в 2 раза (OR = 2,2; CI: 95% 1,0–4,9).

Пациенты и контрольная группа по генотипу GST T1 и GST M1 были разделены на 4 группы: 1 – генотипы GST T1 0/0; GST M1 0/0; 2 – генотипы GST T1 0/0, GST M1+; 3 – генотипы GST T1+, GST M1 0/0; 4 – генотипы GST T1+, GSTM1+.

Как следует из полученных данных, у пациентов с ПИОВ гомозиготность по нулевым аллелям GST T1 и GST M1 встречается несколько чаще, чем в контрольной группе (17,9 и 9,7% соответственно), тогда как частота генотипа GST T1+ GST M1+ достоверно снижена ($p = 0,041$) (рис. 2).

Согласно современным представлениям, система детоксикации играет важную роль в нормальной жизнедеятельности человека, а совместное функционирование ферментов системы детоксикации обеспечивает обезвреживание всех ксенобиотиков, включая канцерогены, мутагены, тератогены, пестициды, промышленные и сельскохозяйственные яды, пищевые добавки, красители и т. д.

Во многих исследовательских работах показано, что при снижении или отсутствии ферментов фазы 2 системы детоксикации, к которым относятся глутатион-S-трансферазы, нарушается баланс между ферментами первой и второй фаз системы детоксикации, следствием чего может быть накопление активных метаболитов, что способствует развитию оксидативного стресса – одного из ключевых компонентов повреждения ткани.

Оксидативный стресс определяется как дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными силами в сторону превалирования прооксидантов, приводящий к гибели клеток [9]. Учитывая данный факт, можно предположить, что патологические изменения в плодных оболочках при ПИОВ возникают вследствие истощения антиоксидантной системы на фоне тканевой ишемии.

В настоящем исследовании нами проанализирована частота нулевых генотипов по генам GST T1 и GST M1 у пациенток с ПИОВ и в контрольной группе. Выявлено достоверное повышение частоты «функционально ослабленного» генотипа GSTT1 0/0 в группе пациентов и снижение частоты функ-

Таблица 2

Распределение частот генотипов гена GSTT1 в основной группе и в контроле

Генотип	Контроль		Основная группа	
	n	%	n	%
GSTT1 0/0	12	16,7	26	31,0
GSTT1+	60	83,3	58	69,0
Всего	72	100	84	100

ционально активного сочетанного генотипа GST T1+/+ GST M1+/+. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, носительство генотипа GSTT1 0/0 увеличивает риск развития ПИОВ более чем в 2 раза.

Как известно, ПИОВ происходит на фоне снижения ПОЛ в системе «мать – плацента – плод», гиперлипидемии и активации антиоксидантной системы и может сопровождаться выраженным дисбалансом основных микро- и макроэлементов, связанных с показателями системы перекисного окисления липидов в фетоплацентарном комплексе [5].

По мнению многих исследователей, ПИОВ происходит из-за вторичного местного повреждения коллагена в плодных оболочках, а оксидативный стресс и антиокислительное истощение могут быть причиной разрушения коллагена. Применение витаминов С и Е одновременно может быть защитным фактором и уменьшит риск ПИОВ [16]. Эту позицию поддерживают Е. Casanueva et al. (2005). В своих исследованиях они показали, что назначение витамина С в количестве 100 мг в сутки с двадцати недель беременности достоверно снижает риск развития ПИОВ. В группе, которая получала витамин С, частота ПИОВ составила 7,69%, тогда как в группе, которая получала плацебо, – 24,5% [8]. Эти данные согласуются с результатами наших более ранних исследований при изучении эффективности витаминно-минерального комплекса «Сана-Сол для беременных и кормящих женщин». Установлено, что антиоксидантные компоненты, входящие в его состав, оказывают положительное влияние на процессы свободнорадикального окисления, вследствие чего применение данного препарата позволяет снизить частоту осложнений при беременности, в родах и послеродовом периоде, в том числе и частоту ПИОВ [4].

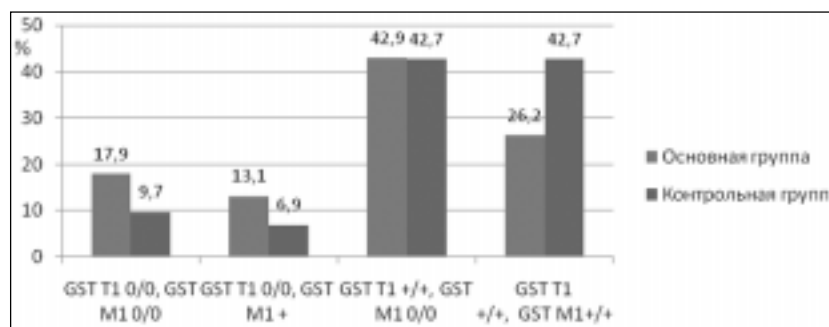


Рис. 2 Частоты генотипов по генам GSTT1 и GSTM1 в основной и в контрольной группах

Несмотря на достаточно большое внимание к проблеме ПИОВ со стороны многих исследователей, генетический аспект данной патологии изучен недостаточно, а опубликованные данные очень противоречивы. Дальнейшее изучение генетической предрасположенности к ПИОВ позволит прогнозировать данное осложнение и оптимизировать методы ведения беременности, профилактики и выбора способов подготовки беременных к родам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авзалова, Д. Г. Оптимизация тактики ведения родов и послеродового периода при преждевременном разрыве плодных оболочек до начала срочных родов: дис. ... канд. мед. наук / Д. Г. Авзалова. – Душанбе, 2004. – 120 с.
2. Айламазян, Э. К. Акушерство / Э. К. Айламазян. – СПб.: Спецлит. 2005. – 528 с.
3. Артамонов, В. В. Неблагоприятная экология и молекулярные системы проспективной диагностики высокого риска развития онкозаболеваний (на примере рака молочной железы) / В. В. Артамонов [и др.] // Вестник. НИИ мол. мед. Молекулярная медицина и биобезопасность. – М.: Русский врач, 2004. – Вып. 4. – С. 37–54.
4. Болотских, В. М. Клиническая оценка влияния витаминно-минерального комплекса «Сана-Сол для беременных и кормящих» на течение беременности, родов и послеродового периода / В. М. Болотских [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8. – № 5. – С. 66–70.
5. Жилко, А. Л. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных: клинико-эксперимент. исслед.: дис. ... канд. мед. наук / А. Л. Жилко; Киевский НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии им. П. М. Буйко. – 1992. – 144 с.
6. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем; пер. с нем. – М.: Мир, 2000. – 469 с., ил.
7. Board, P. G. Human muscle glutathione S-transferase (GST-4) shows close homology to human liver GST-1 / P. G. Board [et al] // Biochim Biophys Acta. – 1988. – № 953 (3). – P. 214–217.
8. Casanueva, E. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial / E. Casanueva [et al] // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – № 81 (4). – P. 859–863.
9. Holley, A. E. Measuring free radical reactions *in vivo* / A. E. Holley, K. H. Cheeseman // Br. Med. Bull. – 1993. – Vol. 49. – P. 494–505.
10. Mathews, F. Antioxidants and preterm prelabour rupture of the membranes / F. Mathews, A. Neil // BJOG. – 2005. – № 112 (5). – P. 588–594.
11. McGregor, J. A. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity / J. A. McGregor [et al] // Obstet. Gynecol. – 1987. – № 69. – P. 167.
12. Rahman, I. Lung glutation and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease / I. Rahman, W. MacNee // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. L1067–L1088.
13. Romero, R. Amniotic fluid elastase and secretory leukocyte protease natural inhibitor during labor, rupture of membranes and intrauterine infection / R. Romero [et al] // Forty-First Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 22–26, 1994 // Scientific. Abstr. – 1994. – № 183. – P. 193.

14. Sbarra, A. J. Infection and phagocytosis as possible mechanisms of rupture in premature rupture of the membranes / A. J. Sbarra [et al] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1985. – № 153. – P. 38.

15. Vadillo-Ortega, F. Dietetic factors and premature rupture of fetal membranes. Effect of vitamin C on collagen degradation in the chorioamnion / F. Vadillo-Ortega [et al] // Ginecol. Obstet. Mex. – 1995. – № 63. – P. 158.

16. Wall, P. D. Preterm premature rupture of the membranes and antioxidants: the free radical connection / P. D. Wall, E. K. Pressman, J. R. Woods // J. Perinat. Med. – 2002. – № 30 (6). – P. 447–457.

РЕЗЮМЕ

Т. Э. Иващенко, В. М. Болотских

Особенности полиморфизма генов GSTs у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке

Целью работы явилось изучение особенностей частот аллельного полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) при доношенном сроке. Основную группу составили 84 беременные с ПИОВ при доношенном сроке. В контрольную группу вошли 72 пациентки со своевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке. В исследуемые группы не включались беременные с тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями и выраженной акушерской патологией. Сравнительный анализ частоты делеции гена GSTM1 между пациентками с ПИОВ и контрольной группой не выявил статистически значимых различий. Частота делеции гена GSTT1 между пациентками основной и контрольной групп имеет статистически значимые различия. Носительство генотипа GSTT10/0 увеличивает риск развития ПИОВ более чем в 2 раза. У пациенток с ПИОВ частота генотипа GSTT1+GSTM1+ достоверно снижена.

Ключевые слова: преждевременное излитие околоплодных вод, доношенный срок беременности, гены GSTT1 и GSTM1, полиморфизм генов.

SUMMARY

T. E. Ivashchenko, V. M. Bolotskikh

GSTs gene polymorphism features in women with premature rupture of the term fetus membrane

The aim of the study was to investigate the frequency of matrix GSTT1 and GSTM1 gene allele polymorphisms in pregnant women with premature rupture of the term fetus membrane (PRTFM). The main group under study included 84 women with PRTFM. The control group consisted of 72 patients with timely rupture of the term fetus membrane. Pregnant women with severe chronic somatic diseases and severe obstetric pathology were excluded from the study. Comparative analysis of GSTM1 gene deletion frequency in the patients with PRTFM and those in the control group showed no difference. Frequency of GSTT gene deletion in the patients with PRTFM and those in the control group was statistically significant. The risk of PRTFM is twice as high in the carriers of GSTT10/0 genotype. The frequency of GSTT1+GSTM1+ genotype is significantly reduced in the women with PRTFM.

Key words: premature rupture of membranes, term pregnancy, GSTT1 gene, GSTM1 gene, gene polymorphism.

© В. В. Вакарева, Л. В. Щеглова, 2012 г.
УДК 618.177-089.888]:616.1]-055.2

В. В. Вакарева, Л. В. Щеглова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ

Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия в России неуклонно растет с каждым годом и приобрела уже государственные масштабы. В настоящее время частота бесплодного брака составляет 15–17% и имеет тенденцию к росту. Использование метода экстракорпорального оплодотворения предоставляет возможность реализовать функцию деторождения при таких формах женского бесплодия, которые раньше считались абсолютно бесперспективными для лечения, например, при отсутствии или полной непроходимости маточных труб на фоне их анатомических изменений.

При индукции суперовуляции для получения нескольких зрелых фолликулов происходит направленное выключение регуляции гипоталамуса и экзогенное введение гормонов для роста фолликулов. Таким образом, нарушение физиологического фолликулогенеза не может не повлечь за собой существенных изменений в функционировании вегетативной нервной системы (ВНС), сердечно-сосудистой и эндокринной систем, что нередко стоит на грани нормы и патологии.

Изучение функционального состояния систем адаптации, в частности, сердечно-сосудистой системы, во время индукции суперовуляции имеет несомненную практическую значимость, что и обусловило актуальность данного исследования.

Целью исследования является оценка функционального исследования сердечно-сосудистой системы во время индукции суперовуляции у женщин, проходящих процедуру ЭКО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были обследованы 35 женщин с первичным бесплодием в возрасте от 25 до 38 лет. По причинам бесплодия они были разделены на 3 типа: женское (5 женщины), мужское (16 женщин) и смешанное (14 женщин). Все пациентки проходили процедуру ЭКО в центре репродуктивных технологий Городской Мариинской больницы Санкт-Петербурга. В исследование не включались женщины, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, гормональные наруше-

ния. Всем женщинам проводилось клинико-инструментальное исследование, фиксировались и систематизировались жалобы, изучались причины бесплодия, оценивались наличие и характер экстрагенитальной патологии, анализировались наследственные факторы.

Стимуляцию овуляции проводили по схеме согласно утвержденным протоколам (Приказ Минздрава РФ от 26 февраля 2003 г. № 67 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия»).

Для непрерывного контроля показателей при различном клиническом течении стимуляции суперовуляции, возможной регистрации патологических и носящих непостоянный характер значимых нарушений ритма сердца, изучение хронобиоритмологического профиля ЧСС использовали метод суточного мониторинга ЭКГ и АД с помощью носимых мониторов системы «Кардиотехника» («ИНКАРТ», Санкт-Петербург). Расшифровка полученных цифровых данных проводилась с помощью программы KTRresult 2 версия 2.0.84.

По данным суточного измерения АД по методу Короткова с дополнением по осциллометрии без врачебной коррекции оценивали систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление в дневное и ночное время, ночное снижение и утренний подъем САД и ДАД, а также суточный ритм изменения АД.

По данным суточного мониторинга ЭКГ оценивали следующие показатели: минимальная, средняя и максимальная ЧСС днем и ночью, циркадный индекс, наличие аритмий, индекс апноэ (ИА).

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и пакета программ Excel 2003 (Microsoft, США). Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения (по критерию Колмогорова–Смирнова). Для каждой выборки вычисляли следующие характеристики: среднее арифметическое значение M , среднее квадратичное отклонение d , ошибку среднего m . При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с использованием t -критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различий выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для выявления функциональных взаимосвязей между группами изучаемых параметров использовался корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечного ритма, является наиболее ярким индикатором отклонений, возникающих в регулирующих системах. Они предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям

Таблица 1

Спектральные показатели ЧСС у женщин репродуктивного возраста, проходящих процедуру ЭКО (M±m)

Показатель	Значение		Достоверность
	до стимуляции овуляции	после стимуляции овуляции	
ЧСС днем:			
минимальное	58,5±1,7	64,5±2,1	p<0,05
среднее	77,5±1,8	84,0±2,1	p<0,05
максимальное	119,1±5,0	127,1±4,0	
ЧСС ночью:			
минимальное	51,0±1,4	56,6±2,0	p<0,05
среднее	65,7±2,5	74,5±3,2	p<0,05
максимальное	93,1±3,5	102,7±2,4	p<0,05
Циркадный индекс, %	133,3±1,9	134,1±2,1	
Наджелуд. экстрасистола	2,3±0,4	4,0±1,3	
Синусовая аритмия	1,6±0,3	2,2±0,3	
Индекс апноэ	0	1,0±0,3	p<0,05

и могут быть наиболее ранними прогностическими признаками неблагоприятия у пациента. В процессе исследования были установлены изменения профилей ЧСС и АД до и после стимуляции овуляции.

При исследовании функции вегетативной нервной системы по показателям суточного мониторирования ЭКГ у женщин до и после стимуляции овуляции были получены следующие результаты. Средняя ЧСС днем 77,5±1,8 до стимуляции и 84,0±2,1 после стимуляции (p<0,05); средняя ЧСС ночью 65,7±2,5 до стимуляции и 74,5±3,2 после стимуляции (p<0,05). Циркадный индекс остался практически без изменений до стимуляции (133,3±1,9) и после стимуляции (134,1±2,1). После стимуляции овуляции отмечалось увеличение количества наджелудочковых экстрасистол (4,0±1,3) и синусовых аритмий (2,2±0,3) по сравнению с количеством экстрасистол (2,3±0,4) и синусовых аритмий (1,6±0,3) до стимуляции овуляции. Индекс апноэ в исследуемой группе (20 человек) не определялся ни у одной женщины до стимуляции овуляции (0±1,6) и определялся у 10 женщин (1,0±0,3) после стимуляции овуляции (p<0,05).

Из данных табл. 1 видно, что все показатели до стимуляции овуляции были в пределах физиологической нормы. После стимуляции овуляции у женщин наблюдалось

увеличение ЧСС по типу тахикардии, увеличилось количество наджелудочковых экстрасистол, частота синусовых аритмий, появилось апноэ (в основном в ночное время).

Из данных табл. 2 видно, что у пациенток после стимуляции овуляции отмечалось повышение систолического и диастолического АД в дневное и в ночное время, значения которых находятся на границе нормы и патологии.

Также обращает на себя внимание показатель пульсового АД (ПАД), который характеризует динамическую составляющую прессорного действия на органы-мишени, а также является

косвенным индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов. Высокое ПАД является независимым фактором риска коронарного атеросклероза и гипертрофии левого желудочка. У пациенток после стимуляции овуляции отмечается повышение ПАД (35,0±1,3) по сравнению с показателями до стимуляции овуляции (29,1±2,2).

ВЫВОДЫ

Анализ суточного мониторирования ЭКГ и АД продемонстрировал, что средние показатели ЧСС и АД у женщин после стимуляции овуляции достоверно (p<0,05) увеличиваются по сравнению с показателями женщин до стимуляции овуляции, что свидетельствует о возможности ухудшения у них функционального состояния сердечно-сосудистой системы – маркера адаптационных возможностей организма. Вследствие гормонального дисбаланса во время стимуляции овуляции могут происходить изменение работы сердца по типу тахикардии в дневное (85,7±2,6) и ночное (77,3±3,4) время, аритмии (2,2±0,3) и гипертонии в дневное (106,1±2,8) и ночное (88,2±2,6) время, нарушения дыхания (ИА – 0,5±2,3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что целенаправленное выключение функции гипо-

таламуса во время стимуляции овуляции может оказать существенное изменения на функционирование органов-мишеней, таких как сердечно-сосудистая и вегетативная нервная система, что стоит на грани нормы и патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян, Э. К. Акушерство / Э. К. Айламазян. – СПб.: СпецЛит, 2005. – С. 46/
2. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов. – М.: Медицина, 2000. – 55 с.
3. Земцовский, Э. В. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы / Э. В. Земцовский [и др.]. – СПб.: Инкарт, 2004. – 80 с.

Таблица 2

Спектральные показатели АД у женщин репродуктивного возраста, проходящих процедуру ЭКО (M±m)

Показатель	Значение		Достоверность
	до стимуляции овуляции	после стимуляции овуляции	
АД днем:			
систолическое	131,7±1,8	137,7±1,7	p<0,05
среднее	97,7±2,6	106,1±2,8	p<0,05
диастолическое	82,9±2,6	90,3±1,8	
АД ночью:			
систолическое	118,1±2,9	126,6±2,3	p<0,05
среднее	81,6±1,8	88,2±2,6	
диастолическое	69,2±2,5	77,2±2,3	p<0,05
ПАД (24)	29,1±2,2	35,0 ±1,3	p<0,05
Ночное снижение САД (%)	13,9±1,3	13,9±1,2	
Ночное снижение ДАД (%)	22,1±1,6	20,6±1,8	
Утренний подъем САД, мм рт. ст.	29,1±2,5	26,5±1,9	
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст.	23,8±1,9	24,4±2,0	

4. Корсак, В. С. Бесплодие: вопросы и ответы / В. С. Корсак, Э. В. Исакова. – СПб.: Человек, 1998. – С. 25–29.

5. Кулаков, В. И. Бесплодный брак / В. И. Кулаков. – М.: Гэотар-Медиа, 2006.

6. Леонов, Б. В. Общая характеристика программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки / Б. В. Леонов, В. И. Кулаков. – М.: Мед. информ. аг-во, 2000. – С. 5–14.

7. Селивоненко, С. В. Спектральный анализ сердечного ритма как показатель вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы / С. В. Селивоненко // Терапевт. арх. – 2002. – № 1. – С. 59–61.

8. Devroey, P. Zygote intrafallopian transfere as succesful treatment of unexplained infertility / P. Devroey, C. Staessen, M. Camus // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 52. – № 2. – P. 754–756.

9. Steptoe, P. C. Birth after reimplantation of human embryo / P. C. Steptoe, R. G. Edwards // Lancet. – 2002. – Vol. 12. – № 2. – P. 366.

РЕЗЮМЕ

В. В. Вакарева, Л. В. Щеглова

Функциональное состояние кардиоваскулярной системы женщин во время индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении

Представлены результаты изучения вегетативной регуляции при индукции суперовуляции у женщин при экстракорпоральном оплодотворении. Полученные данные демонстрируют усиление

активации центрального контура и рост симпатической регуляции после стимуляции овуляции, что свидетельствует о значительном напряжении регуляторных систем и критическом состоянии адаптационных механизмов. Результаты исследования позволили установить влияние стимуляции овуляции на функционирование органов-мишеней, таких как сердечно-сосудистая и вегетативная нервная система.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, индукция суперовуляции, экстракорпоральное оплодотворение.

SUMMARY

V. V. Vakareva, L. V. Shcheglova

Functional condition of the cardiovascular system in women during superovulation induction in extracorporal fertilization

The paper presents the results of investigation into vegetative regulation in induction of superovulation in women during extracorporal fertilization. The data obtained demonstrate reinforcement of activation of the central contour and increase of sympathetic regulation after ovulation stimulation that testifies to a significant tension of the regulation systems and to critical state of the adaptive mechanisms. The research has shown the effect of ovulation stimulation on functioning of the target organs, such as cardiovascular and vegetative nervous systems.

Key words: vegetative regulation, superovulation induction, extracorporal fertilisation.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 618.346-008.8:618.15]-055.2

**О. В. Сорокина, З. М. Мартикайнен,
В. М. Болотских, А. М. Савичева,
М. С. Зайнулина**

МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ

Родильный дом № 18, Санкт-Петербург; НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта РАМН

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) является одним из наиболее частых осложнений беременности и по-прежнему представляет собой основную причину высокого процента акушерского травматизма, оперативного родоразрешения и неонатальных осложнений. До настоящего времени отсутствуют стандарты ведения беременности и родов при ПИОВ [8].

Общепринятым является взгляд на этиологию ПИОВ как на инфекционное поражение плодных оболочек [3], в связи с чем женщины с ПИОВ традиционно выделяются в группу высокого риска по гнойно-септическим осложнениям.

В послеродовом периоде нарушения в балансе микрофлоры влагалища могут объяснять возникновение метроэндометрита, перитонита, сепсиса. В качестве возбудителей восходящей послеродовой инфекции выступают факультативные и облигатные анаэробы, такие как энтерококки, протеи, стрептококки, стафилококки, а также ассоциации микроорганизмов [2].

Возможными возбудителями инфекционных заболеваний у плодов и новорожденных могут быть, в первую очередь, *Streptococcus agalactiae* (серологическая группа В), *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и др. В настоящее время реже встречаются такие микроорганизмы, как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* – возможные возбудители конъюнктивитов и пневмоний у новорожденных. Отмечено также участие дрожжеподобных грибов в развитии внутриутробных инфекций у новорожденных [6].

Микроорганизмы, населяющие родовые пути женщин, могут быть причиной развития гнойно-септических осложнений как у родильниц, так и у новорожденных [1].

Особенностью нормальной микрофлоры половых путей у женщин является многообразие ее видового состава, представленного облигатными и факультативными анаэробными и значительно реже аэробными видами (отношение анаэробных микроорганизмов к аэробным достигает 10:1) [5, 7].

Основными представителями микробиоценоза влагалища здоровых женщин являются лактобациллы, коринибактерии, молочнокислые стрептококки, эпидермальные стафилококки и другие бактерии. Реже обнаруживают

Clostridium spp., *Bifidobacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.* [1, 6].

Важное значение в развитии восходящего воспалительного процесса имеет не только качественный и количественный состав микрофлоры влагалища, но и особенности строения нитей коллагена плодных оболочек, которое зависит от наличия металлопротеиназ, уровня витамина С, а также от других химических изменений во время беременности и родов [9, 10].

Традиционный подход к родоразрешению рожениц с ПИОВ при доношенном сроке беременности включает проведение родовозбуждения в течение 2–4 часов от начала излития околоплодных вод (активная тактика). Это нередко происходит на фоне отсутствия биологической готовности к родам и ведет к росту числа осложнений, увеличению частоты кесарева сечения и ухудшению перинатальных исходов [2, 11]. В последние годы ряд авторов предлагают пролонгировать безводный промежуток до 72 часов и проводить родовозбуждение при достижении готовности к родам мягких родовых путей (активно-выжидательная тактика), что улучшает акушерские исходы [3, 11].

Разработка рациональной схемы антибактериальной терапии и профилактики при активно-выжидательной тактике ведения беременности и родов, осложненных ПИОВ, является актуальной. Несмотря на достаточное количество работ, посвященных этому вопросу и особенностям микрофлоры влагалища, единого мнения по данной проблеме нет.

Цель исследования состояла в изучении особенностей качественного и количественного состава микрофлоры

ры влагалища у рожениц с преждевременным излитием околоплодных вод и пролонгированным безводным промежутком при беременности доношенного срока.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на изучении вагинальной микрофлоры пациенток Института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта и родильного дома № 18 Санкт-Петербурга. Клиническим материалом служило отделяемое влагалища, полученное с использованием гинекологического зеркала ватным/дакроновым тампоном с боковых сводов влагалища.

Выделено 3 группы рожениц. В исследование не включались пациентки с тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями (бронхиальная астма, сахарный диабет, коллагенозы и т. д.) и выраженной акушерской патологией (тяжелые формы гестоза, декомпенсированная плацентарная недостаточность и т. д.).

В I группу (основную) вошли женщины с преждевременным излитием околоплодных вод при беременности доношенного срока с «незрелой» шейкой матки и безводным промежутком от 10 до 125 часов – 112 человек. Взятие клинического материала для исследования проводилось через каждые 12 часов с момента поступления пациентки в родильное отделение. Вагинальное исследование проводилось при поступлении в стационар и в дальнейшем раз в сутки до развития регулярной родовой деятельности. Роды велись по акушерским показаниям.

Эта группа была подразделена на 2 подгруппы в зависимости от применяемого антибиотика и времени начала антибиотикопрофилактики: **IA-подгруппа** (62 чел., максимальный безводный промежуток – 125 часов) – антибиотикопрофилактика назначалась сразу после ПИОВ –

цефазолином по 4 г в сутки (внутривенно или внутримышечно) и по 1 свече клотримазола на ночь во влагалище; **IB-подгруппа** (50 чел., максимальный безводный промежуток – 82 часа) – антибиотикопрофилактика назначалась через 12 часов от ПИОВ амоксициклавом по 2,4 г в сутки (внутривенно или внутримышечно).

Во II группу (группу сравнения) вошли женщины с преждевременным излитием околоплодных вод при беременности доношенного срока, «зрелой» шейкой матки и применением схем родовозбуждения через 3–4 часа после излития околоплодных вод – 64 человека (максимальный безводный промежуток – 21 час).

III группа (контрольная) включала рожениц со своевременным излитием околоплодных вод – 59 человек (максимальный безводный промежуток – 10 часов).

Таблица 1

Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища у рожениц обследованных групп

Показатель	I группа (n=112)		II группа (n=64)		III группа (n=59)		Достоверность различий между группами (p)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	I II	II III	I III
ПМЯЛ>Э	54	48,2±4,7	34	53,1±6,3	28	47,5±6,6	>0,05	>0,05	>0,05
ПМЯЛ<Э	58	51,8±4,7	30	46,9±6,3	31	52,5±6,6	>0,05	>0,05	>0,05
Только лактобациллы	11	9,8±2,8	11	17,2±4,8	14	23,7±5,6	<0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы преобладают	36	32,1±4,4	24	37,5±6,1	31	52,5±6,6	<0,01	>0,05	>0,05
Лактобациллы в меньшинстве	29	25,9±4,2	15	23,4±5,3	7	11,9±4,2	<0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы присутствуют (только лактобациллы+лактобациллы преобладают+лактобациллы в меньшинстве)	76	67,9±4,4	50	78,1±5,2	52	88,1±4,2	<0,01	>0,05	>0,05
Преимущественно лактобациллы (только лактобациллы+лактобациллы преобладают)	47	42,0±4,7	35	54,7±6,3	45	76,3±5,6	<0,001	<0,05	>0,05
Преобладают другие микроорганизмы	35	31,3±3,4	15	23,4±5,3	10	16,9±4,9	<0,05	>0,05	>0,05
Микроорганизмы не обнаружены	21	18,8±3,7	3	4,7±2,7	1	1,7±1,7	<0,001	>0,05	<0,01

Таблица 2

Результаты бактериологического исследования отделяемого влагалища у рожениц обследованных групп

Микроорганизм	I группа (n=112)		II группа (n=64)		III группа (n=59)		Достоверность различий между группами (p)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	I III	II III	I II
<i>Enterococcus spp.</i>	43	38,4±4,6	9	14,1±1,6	6	10,2±4,0	<0,001	>0,05	<0,001
<i>Escherichia coli</i>	11	9,8±2,8	9	14,1±4,4	3	5,1±2,9	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1,8±1,3	2	3,1±2,2	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i> , всего	30	26,8±4,2	12	18,8±4,9	11	18,6±5,1	>0,05	>0,05	>0,05
в том числе:									
<i>Streptococcus spp.</i> гемолитические	17	15,2±3,4	8	12,5±4,2	5	8,5±3,7	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Streptococcus agalactiae</i>	13	11,6±3,0	4	6,3±3,0	6	10,2±4,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	56	50,0±4,7	19	29,7±5,8	19	32,2±6,1	<0,05	>0,05	<0,01
<i>Bacteroides spp.</i>	84	75,0±4,1	28	43,8±6,3	21	35,6±6,3	<0,001	>0,05	<0,001
<i>Corynebacterium spp.</i>	26	23,2±4,0	6	9,4±3,7	6	10,2±4,0	<0,05	>0,05	<0,05
<i>Candida spp.</i>	19	17,0±3,6	10	15,6±4,6	6	10,2±4,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	14	12,5±3,1	7	10,9±3,9	15	25,4±5,7	<0,05	<0,05	>0,05
Микрофлора не выделена	18	16,1±3,5	21	32,8±5,9	18	30,5±6,0	<0,05	>0,05	<0,05

Во II и III группах клинический материал забирали однократно сразу после излития околоплодных вод.

В исследуемых группах не зафиксированы такие тяжелые осложнения родов, как разрывы промежности III степени, гематомы влагалища, гипотонические кровотечения.

В качестве методов изучения микрофлоры влагалища использовали микроскопическое исследование препаратов с регистрацией числа лейкоцитов, клеток эпителия, лактобацилл, дрожжеподобных грибов и других микроорганизмов, а также «ключевых» клеток. При проведении микроскопического исследования особое внимание уделяли оценке количества лактобацилл в клиническом материале, полученном из отделяемого влагалища. Микроскопическую оценку наличия лактобацилл в отделяемом влагалища проводили следующим образом: в препарате присутствуют только лактобациллы и отсутствует другая микрофлора; лактобациллы преобладают среди других морфотипов бактерий; лактобациллы присутствуют в меньшинстве среди других бактерий. Кроме того, оценивали суммарно присутствие лактобацилл в препарате (суммировали содержание лактобацилл – выявление только лактобацилл, их преобладание среди других бактерий или присутствие лактобацилл в меньшинстве среди других бактерий), а также преобладание лактобацилл (наличие только лактобацилл или их преимущественное количество по сравнению с другими бактериями). Использовали также бактериологический метод исследования с выделением микроорганизмов в культуре и их идентификацией.

Для статистической обработки материала применяли стандартный набор описательной статистики программы Excell 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании отделяемого влагалища у 50% женщин в каждой группе полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) преобладали над эпителиальными клетками (ЭК), и, напротив, у остальных женщин эпителиальные клетки преобладали над количеством лейкоцитов. Увеличение числа полиморфноядерных лейкоцитов в отделяемом влагалища перед родами, вероятно, следует расценивать как защитную физиологическую реакцию организма для создания условий нормальных родов. Данное предположение подтверждается исследованиями ряда авторов [4], показавших, что в первые сутки послеродового периода у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути, по сравнению с группой женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, в отделяемом влагалища чаще выявляется более значительное количество лейкоцитов.

Следует отметить, что у 88,1% рожениц контрольной группы с безводным промежутком до 10 часов в родовых путях были выявлены лактобациллы, в основной группе (с безводным промежутком до 125 часов) лактобациллы присутствовали лишь у 67,9% женщин ($p < 0,01$). Если оценивать такой показатель, как преобладание лактобацилл над другими микроорганизмами, то различие в частоте их выявления было еще более выраженным: 76,3% в контрольной группе против 42,0% в основной ($p < 0,001$). При этом, наоборот, в основной группе чаще выявлялись другие микроорганизмы (не лактобациллы). Эти данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что при физиологических родах со своевременным излитием околоплодных вод микробиоценоз влагалища представлен в основном лактобациллами. У рожениц с ПИОВ (I и II группы) гораздо чаще наблюдаются дисбиотические процессы во влагалище.

При оценке бактериологических данных по группам в целом (табл. 2) было выявлено, что чаще всего во всех трех группах среди анаэробных микроорганизмов выделялись *Bacteroides spp.* При этом частота их выделения в I группе составила 75,0% и была достоверно выше по сравнению со II и III группами – 43,8 и 35,6% соответственно ($p < 0,001$). Среди других микроорганизмов чаще всего выделялись *Staphylococcus spp.* (в I, II и в III группах соответственно в 50,0, 29,7 и 32,2% случаев) и *Enterococcus spp.* (в I, II и в III группах соответственно в 38,4, 14,1 и 10,2% случаев). Представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) выделялись редко – от 1,8 до 14,1% ($p > 0,05$). Коринебактерии (*Corynebacterium spp.*) были выделены из отделяемого влагалища у 23,2% женщин основной группы, у 9,4% женщин группы сравнения и у 10,2% женщин контрольной группы. Различия в частоте выделения коринебактерий из отделяемого влагалища рожениц I и II группы, а также I и III группы были существенными ($p < 0,05$).

В группах с ПИОВ (I и II) по сравнению с III группой достоверно реже выделялись лактобациллы ($p < 0,05$). Эти

Таблица 3

Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища у женщин I группы

Показатель	I исследование (n=112)		II исследование (через 12 часов от излития) (n=103)		III исследование (через 24 часов от излития) (n=45)		Достоверность различий между исследованиями (p)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	I-III	II-III	I-II
ПМЯЛ>ЭК	54	48,2±4,7	75	72,8±4,4	30	66,7±7,1	<0,05	>0,05	<0,0-01
ПМЯЛ<ЭК	58	51,8±4,7	28	27,2±4,4	15	33,3±7,1	<0,05	>0,05	<0,0-01
Только лактобациллы	11	9,8±2,8	7	6,8±2,5	3	6,7±3,8	>0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы преобладают	36	32,1±4,4	29	28,2±4,5	10	22,2±6,3	>0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы в меньшинстве	29	25,9±4,2	17	16,5±3,7	9	20,0±6,0	>0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы присутствуют (только лактобациллы+лактобациллы преобладают+лактобациллы в меньшинстве)	76	67,9±4,4	53	51,5±4,9	22	48,9±7,5	<0,05	>0,05	<0,05
Преимущественно лактобациллы (только лактобациллы+лактобациллы преобладают)	47	42,0±4,7	36	35,0±4,7	13	28,9±6,8	>0,05	>0,05	>0,05
Преобладают другие микроорганизмы	35	31,3±3,4	26	25,2±4,3	5	11,1±4,7	<0,01	<0,05	>0,05
Микроорганизмы не обнаружены	21	18,8±3,7	36	35,0±4,7	24	53,3±7,5	<0,001	<0,05	<0,01

данные согласуются с данными микроскопического исследования. Что касается стрептококков, в частности, стрептококков группы В, то в основной группе частота их выделения была равна 11,6 %, в группе сравнения и в контрольной группе – 6,3 и 10,2 % (p>0,05). Отмечена несколько большая частота встречаемости *Candida spp.* в группах с ПИОВ (I, II) по сравнению с контрольной группой, однако различия были недостоверными (p>0,05).

Таким образом, нами получены статистически достоверные данные о более частом выделении из влагалища рожениц основной группы (с преждевременным излито-

ем околоплодных вод и максимальным безводным промежутком до 125 часов) бактериоидов, стафилококков и энтерококков при одновременном снижении частоты выделения лактобацилл по сравнению с контрольной группой (женщины со своевременным излитием околоплодных вод). Отсутствие достоверных различий в частоте встречаемости *Streptococcus spp.* (в том числе стрептококков группы В) в отделяемом влагалища всех групп женщин указывает на то, что данные микроорганизмы, вероятно, не являются ведущим фактором в развитии ПИОВ, однако данный вопрос требует более детального изучения в дальнейшем.

Нами было проведено более детальное микробиологическое исследование отделяемого влагалища у рожениц I основной группы. В этой группе микроскопическое и бактериологическое исследования были предприняты сразу после ПИОВ, через 12 часов и через 24 часа после излития околоплодных вод

(табл. 3; 4). Как видно из данных табл. 3, с увеличением времени, прошедшего от момента излития околоплодных вод, увеличивается количество лейкоцитов, присутствующих в отделяемом влагалища. Через 24 часа после излития околоплодных вод количество рожениц, у которых в отделяемом влагалища преобладали лейкоциты и преобладали над эпителиальными клетками, составило 66,7%. Сразу после излития околоплодных вод таких женщин было 48,2% (p<0,001). Как и следовало ожидать, при увеличении времени, прошедшего после излития околоплодных вод, значительно снижается количество выявляемых лактобацилл. Однако, следует отметить, что при этом увеличивается количество рожениц, у которых не выявляются никакие микроорганизмы. По-видимому, при увеличении продолжительности безводного промежутка нарастающая в начале безводного промежутка воспалительная реакция эффективно подавляется назначением антибиотиков. Через 24 часа воспалительные явления регрессируют на фоне явного подавления другой (нелактобациллярной) микрофлоры, возможность развития хориоамнионита и восходящей инфекции на фоне удлинения безводного промежутка пресекается. Данное предположение подтверждено отсутствием различий в частоте развития хориоамнионита в исследуемых группах (в 2 случаях у женщин I группы и в 1 случае у женщин II группы) и отсутствием случаев эндо-

Таблица 4

Результаты бактериологического исследования отделяемого влагалища у женщин I группы

Микроорганизм	I исследование (сразу после излития) (n=112)		II исследование (через 12 часов от излития) (n=103)		III исследование (через 24 часов от излития) (n=45)		Достоверность различий между группами (p)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	I-III	II-III	I-II
<i>Enterococcus spp.</i>	43	38,4±4,6	40	38,8±4,8	17	37,8±7,3	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Escherichia coli</i>	11	9,8±2,8	9	8,7±2,8	4	8,9±4,3	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1,8±1,3	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i> , всего	30	26,8±4,2	27	26,2±4,4	2	4,4±3,1	<0,001	<0,001	>0,05
в том числе:	17	15,2±3,4	15	14,6±3,5	2	4,4±3,1	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i> гемолитические									
<i>Streptococcus sp. B</i>	13	11,6±3,0	12	11,7±3,2	0	0,0	<0,001	<0,001	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	56	50,0±4,7	44	42,7±4,9	4	8,9±4,3	<0,001	<0,001	>0,05
<i>Bacteroides spp.</i>	84	75,0±4,1	71	68,9±4,6	20	44,4±7,5	<0,001	<0,01	>0,05
<i>Corynebacterium spp.</i>	26	23,2±4,0	15	14,6±3,5	2	4,4±3,1	<0,01	<0,05	>0,05
<i>Candida spp.</i>	19	17,0±3,6	13	12,6±3,3	3	6,7±3,8	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	14	12,5±3,1	4	3,9±1,9	1	2,2±2,2	<0,05	>0,05	<0,05
Микрофлора не выделена	18	16,1±3,5	21	20,4±4,0	23	51,1±7,5	<0,001	<0,001	>0,05

Таблица 5

Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища у женщин IA-группы

Показатель	I исследование (сразу после излития) (n=62)		II исследование (через 12 часов от излития) (n=60)		III исследование (через 24 часов от излития) (n=39)		Достоверность различий между исследованиями (p)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	I-III	II-III	I-II
ПМЯЛ>Э	37	59,7±6,3	46	76,7±5,5	25	64,1±7,8	>0,05	>0,05	<0,05
ПМЯЛ<Э	25	40,3±6,3	14	23,3±5,5	14	35,9±7,8	>0,05	>0,05	<0,05
Только лактобациллы	7	11,3±4,1	3	5,0±2,8	2	5,1±3,6	>0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы преобладают	19	30,6±5,9	14	23,3±5,5	8	20,5±6,6	>0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы в меньшинстве	15	24,2±5,5	11	18,3±5,0	8	20,5±6,6	>0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы присутствуют (только лактобациллы+лактобациллы преобладают+лактобациллы в меньшинстве)	41	66,1±6,1	28	46,7±6,5	18	46,2±8,1	<0,05	>0,05	<0,05
Преимущественно лактобациллы (только лактобациллы+лактобациллы преобладают)	26	41,9±6,3	17	28,3±5,9	10	25,6±7,1	>0,05	>0,05	>0,05
Преобладают другие микроорганизмы	21	33,9±6,1	14	23,3±5,5	5	12,8±5,4	<0,05	>0,05	>0,05
Микроорганизмы не обнаружены	16	25,8±5,6	26	43,3±6,5	22	56,4±8,0	<0,01	>0,05	<0,05

метрита во всех группах, что свидетельствует об эффективности проводимой антибиотикопрофилактики.

При проведении бактериологического исследования отделяемого влагалища у женщин с активно-выжидательной тактикой при ПИОВ (I группа) в разные сроки после излития околоплодных вод были получены следующие результаты (табл. 4). В течение 24 часов безводного промежутка на фоне уже начатой антибиотикопрофилактики не удалось добиться снижения частоты выделения микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и энтерококков. Частота их выделения оставалась на достаточно высоком уровне во все сроки исследования. При этом в течение 24 часов данная группа микроорганизмов была представлена практически в неизменном виде, в первую очередь, за счет *Enterococcus spp.* и, в меньшей мере, за счет *Escherichia coli*.

Полученные данные говорят о том, что применяемые антибактериальные препараты неэффективны в отношении бактерий кишечной группы. Однако следует подчеркнуть, что через 24 часа после назначения антибактериальных препаратов значительно снижалась частота выделения стрептококков, стафилококков, бактероидов и коринебактерий. Следует заметить, что антибиотики, назначаемые в течение 24 часов безводного промежутка, не оказывали существенного влияния на частоту выделения дрожжеподобных грибов из отделяемого влагалища. Нельзя не отметить отрицательного влияния проводимых схем антибиотикопрофилактики на микробиоценоз влагалища в виде значительного снижения частоты выделения лактобацилл (от 12,5 до 2,2 % через 24 часа). Кроме того, в течение 24 часов увеличилось количество женщин (от 16,1 до 51,1 %), у которых из отделяемого влагалища не были выделены никакие микроорганизмы.

Таким образом, нами отмечено, что при нарастании продолжительности безводного промежутка и при назначении антибиотикопрофилактики у женщин I группы происходило достоверное угнетение всей микрофлоры влагалища.

Для выяснения возможности продления безводного промежутка без немедленного назначения антибактериальных препаратов (от момента излития околоплодных вод) оценивали результаты микроскопического исследования женщин IA-группы (62 чело-

века) и женщин IB-группы (50 человек). Данные микроскопической картины IA-группы представлены в табл. 5, IB-группы – в табл. 6.

Отмечено, что у женщин IA-группы, в которой антибиотика назначались сразу после излития околоплодных вод, через 24 часа в 56,4 % случаев не выявлялись никакие микроорганизмы. У женщин IB-группы, когда антибиотики назначались через 12 часов после излития околоплодных вод, никакие микроорганизмы не выявлялись в 33,3 % случаев. При этом в IA-группе в течение суток значи-

Таблица 6

Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища у женщин IB-группы

Показатель	I исследование (сразу после излития) (n=50)		II исследование (через 12 часов от излития) (n=43)		III исследование (через 24 часов от излития) (n=6)		Достоверность различий между исследованиями (p)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	I III	II III	I II
ПМЯЛ>Э	17	34,0±6,8	29	67,4±7,2	5	83,3±16,7	<0,05	>0,05	<0,01
ПМЯЛ<Э	33	66,0±6,8	14	32,6±7,2	1	16,7±16,7	<0,05	>0,05	<0,01
Только лактобациллы	4	8,0±3,9	4	9,3±4,5	1	16,7±16,7	>0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы преобладают	17	34,0±6,8	15	34,9±7,4	2	33,3±21,1	>0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы в меньшинстве	14	28,0±6,4	6	14,0±5,3	1	16,7±16,7	>0,05	>0,05	>0,05
Лактобациллы присутствуют (только лактобациллы+лактобациллы преобладают+лактобациллы в меньшинстве)	35	70,0±6,5	25	58,1±7,6	4	66,7±21,1	>0,05	>0,05	>0,05
Преимущественно лактобациллы (только лактобациллы+лактобациллы преобладают)	21	42,0±7,1	19	44,2±7,7	3	50,0±22,4	>0,05	>0,05	>0,05
Преобладают другие микроорганизмы	14	28,0±6,4	12	27,9±6,9	0	0,0	<0,05	<0,05	>0,05
Микроорганизмы не обнаружены	5	10,0±4,3	10	23,3±6,5	2	33,3±21,1	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 7

Результаты бактериологического исследования отделяемого влагалища у женщин IA-группы

Название микроорганизма	I исследование (сразу после излития) (n=62)		II исследование (через 12 часов от излития) (n=60)		III исследование (через 24 часов от излития) (n=39)		Достоверность различий между группами (p)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	I III	II III	I II
	<i>Enterococcus spp.</i>	28	45,2±6,4	27	45,0±6,5	16	41,0±8,0	>0,05	>0,05
<i>Escherichia coli</i>	7	11,3±4,1	7	11,7±4,2	3	7,7±4,3	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3,2±2,3	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i> , всего	15	24,2±5,5	13	21,7±5,4	2	5,1±3,6	<0,01	<0,05	>0,05
в том числе:	11	17,7±4,9	9	15,0±4,6	2	5,1±3,6	<0,05	>0,05	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i> гемолитические									
<i>Streptococcus sp. B</i>	4	6,5±3,1	4	6,7±3,2	0	0,0	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	20	32,3±6,0	19	31,7±6,1	3	7,7±4,3	<0,01	<0,01	>0,05
<i>Bacteroides spp.</i>	41	66,1±6,1	35	58,3±6,4	18	46,2±8,1	<0,05	>0,05	>0,05
<i>Corynebacterium spp.</i>	10	16,1±4,7	5	8,3±3,6	2	5,1±3,6	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Candida spp.</i>	8	12,9±1,6	5	8,3±3,6	1	2,6±2,6	<0,05	>0,05	>0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	5	8,1±3,5	0	0,0	0	0,0	<0,01	>0,05	<0,01
Микрофлора не выделена	17	27,4±5,7	16	26,7±5,8	20	51,3±8,1	<0,05	<0,05	>0,05

тельно снижалась частота выявления лактобацилл (46,2%) по сравнению с женщинами, вошедшими в IB-группу (66,7%). Лейкоцитарная реакция слизистой влагалища была значительной в обеих группах. Однако при отсроченном назначении антибиотиков при ПИОВ лейкоцитарная реакция вагинального эпителия рожениц увеличивалась постепенно в течение суток (от 34,0 до 83,3%), в то время как при назначении антибиотиков сразу после излития околоплодных вод число лейкоцитов увеличивалось через 12 часов и имело тенденцию к снижению через 24 часа.

Для уточнения вопроса о том, действительно ли избранные схемы антибиотикопрофилактики не способны эффективно подавлять избыточный рост микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* во влагалище, доста-

точно сравнить данные бактериологического исследования женщин IA- и IB-групп (табл. 7; 8).

В обеих подгруппах (IA и IB) произошли изменения, характерные для I группы в целом. В течение 24 часов нарастания безводного промежутка и использования антибактериальных препаратов статистически достоверно подавлялся рост *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.* При назначении обеих схем антибиотикопрофилактики через 24 часа у 50% рожениц не выделялась никакая микрофлора. Следует отметить, что назначение антибиотиков через 12 часов после излития околоплодных вод (группа IB) благоприятнее действует на частоту выделения лактобацилл из влагалища по сравнению с назначением антибактериальных пре-

паратов сразу после излития околоплодных вод (группа IA). Однако в IA-группе из влагалища реже выделялись дрожжеподобные грибы по сравнению с IB-группой (p<0,05).

Таким образом, при сравнении разных схем антибиотикопрофилактики, применяемой при ПИОВ, выявлено, что обе схемы эффективны в отношении грамположительных бактерий и бактероидов, и менее эффективны в отношении бактерий кишечной группы. Назначение антибактериальных препаратов через 12 часов после излития околоплодных вод более эффективно в отношении энтерококков. Эта схема назначения антибиотикопрофилактики меньше подавляет рост лактобацилл. Однако при этом чаще выделяются дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

Таблица 8

Результаты бактериологического исследования отделяемого влагалища у женщин IB-группы

Микроорганизм	I исследование (сразу после излития) (n=50)		II исследование (через 12 часов от излития) (n=43)		III исследование (через 24 часов от излития) (n=6)		Достоверность различий между группами (p)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	I III	II III	I II
	<i>Enterococcus spp.</i>	15	30,0±6,5	13	30,2±7,1	1	16,7±16,7	>0,05	>0,05
<i>Escherichia coli</i>	4	8,0±3,9	2	4,7±3,2	1	16,7±16,7	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i> , всего	15	30,0±6,5	14	32,6±7,2	0	0,0	<0,01	<0,01	>0,05
в том числе:	6	12,0±4,6	6	14,0±5,3	0	0,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i> гемолитические									
<i>Streptococcus sp. B</i>	9	18,0±5,5	8	18,6±6,0	0	0,0	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	36	72,0±6,4	25	58,1±7,6	1	16,7±16,7	<0,01	<0,05	>0,05
<i>Bacteroides spp.</i>	43	86,0±5,0	36	83,7±5,7	2	33,3±21,2	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Corynebacterium spp.</i>	16	32,0±6,7	10	23,3±6,5	0	0,0	<0,01	<0,05	>0,05
<i>Candida spp.</i>	11	22,0±5,9	8	18,6±6,0	2	33,3±21,2	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	9	18,0±5,5	4	9,3±4,5	1	16,7±16,7	>0,05	>0,05	>0,05
Микрофлора не выделена	1	2,0±2,0	5	11,6±4,9	3	50,0±22,4	<0,01	<0,05	>0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши исследования показали, что к моменту родов в отделяемом влагалища женщин со своевременным излитием околоплодных вод преобладают лактобациллы, что отражает нормобиоценоз влагалища женщин с физиологическим течением родового акта.

У рожениц основной группы (с активно-выжидательной тактикой ведения и пролонгированным безводным промежутком) достоверно чаще выделяются *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.* и анаэробные микроорганизмы *Bacteroides spp.*, по сравнению с женщинами с активной тактикой ведения при ПИОВ и женщинами контрольной группы (со своевременным излитием околоплодных вод). Имевшие место различия в частоте вы-

деления вышеуказанных микроорганизмов уже через 12 часов от начала антибиотикопрофилактики (по сравнению с контрольной группой) исчезли, воспалительная реакция подавлялась.

Согласно полученным данным, наиболее обоснованным следует считать назначение антибактериальных препаратов через 12 часов от момента ПИОВ, таких как амоксициллин по 2,4 г в сутки внутривенно. Отсроченное назначение антибактериальных препаратов (через 12 часов от ПИОВ) привело к одинаковой итоговой эффективности по предотвращению гнойно-септических осложнений, так же как при немедленном начале антибиотикопрофилактики после ПИОВ. В большей мере сохранялась нормальная микрофлора влагалища при пролонгировании безводного промежутка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская, А. С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии / А. С. Анкирская // Инфекции и антимикробная терапия. – М., 1999. – Т. 1. – № 3. – С. 89–91.
2. Болотских, В. М. Клиническое обоснование активно-выжидательной тактики ведения родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод / В. М. Болотских, О. И. Болотских // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – № 3. – С. 22–29.
3. Дворянский, С. А. Преждевременные роды, пролонгирование недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием вод / С. А. Дворянский, С. Н. Арасланова. – М.: Мед. книга; Н. Новгород: НГМД, 2002. – 93 с.
4. Колесаева, Ж. Ю. Особенности восстановления влагалищного микробиоценоза у рожениц после естественных родов и оперативного родоразрешения / Ж. Ю. Колесаева [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – № 3.
5. Савченко, Т. Н. Микрофлора родовых путей женщин в различные физиологические периоды / Т. Н. Савченко. – Волгоград: Мед. академия, 1994. – С. 5.
6. Тец, В. В. Справочник по клинической микробиологии / В. В. Тец. – СПб.: Стройлеспечать, 1994. – 224 с.
7. Bartlett, J. G. Bacterial flora of the vagina: quantitative study / J. G. Bartlett, B. F. Polk // Rev. Infect. Dis. – 1984. – Vol. 6. – Suppl. 1. – P. 567–572.
8. Nuthalapaty, F. S. The relationship between practice setting and management of preterm premature rupture of membranes / F. S. Nuthalapaty [et al] // Matern. Fetal Neonatal Med. – 2005. – № 18 (1). – P. 53–57.
9. Park, K. H. Comparative study of induction of labor in nulliparous women with premature rupture of membranes at term compared to those with intact membranes: duration of labor and mode of delivery / K. H. Park [et al] // Obstet. Gynaecol. Res. – 2006. – № 32 (5). – P. 482–488.
10. Yonemoto, H. Changes in matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the fetal amnion and chorion during gestation and at term and preterm labor / H. Yonemoto [et al] // Placenta. – 2006. – № 27 (6–7). – P. 669–677.
11. Zamzami, T. Y. Prelabor rupture of membranes at term in low-risk women: induce or wait? / T. Y. Zamzami // Arch. Gynecol. Obstet. – 2006. – № 273 (5). – P. 278–282.

РЕЗЮМЕ

О. В. Сорокина, З. М. Мартикайнен, В. М. Болотских, А. М. Савичева, М. С. Зайнулина

Микробиоценоз влагалища у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке

Изучены особенности микробиоценоза влагалища у рожениц с преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) на фоне нарастания безводного промежутка при активно-выжидательной тактике (I группа, максимальный безводный период – 125 ч), женщин с активной тактикой ведения беременности на фоне применения схем родовозбуждения (ПИОВ) (II группа) и у женщин со своевременным излитием околоплодных вод (III группа). Из анаэробов чаще всего выделялись *Bacteroides spp.* Из других микроорганизмов – *Staphylococcus spp.* и *Corynebacterium spp.*, а также *Enterococcus spp.* Представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) встречались в единичных случаях. В группах с ПИОВ (I и II) достоверно реже были выделены *Lactobacillus spp.* При обследовании женщин через 12 и 24 часа после излития околоплодных вод частота выделения стафилококков, стрептококков, бактериоидов снижалась, что связано с назначением антибактериальных препаратов в качестве профилактики гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: микробиоценоз влагалища, бактерии, активно-выжидательная тактика, преждевременный разрыв плодных оболочек, антибиотикопрофилактика.

SUMMARY

O. V. Sorokina, Z. M. Martikainen, V. M. Bolotskih, A. M. Savicheva, M. S. Zainulina

Microbiocenosis of the vagina in women with premature rupture of the term fetus membrane

The study deals with the features of microbiocenosis of vagina in pregnant women with premature rupture of the term fetus membrane (PRTFM). Three groups of patients were under examination. Group I included women with maximal waterless interval of 125 hours. Group II consisted of women with active tactics of carrying pregnancy, and group III included patients with timely rupture of the amniotic membrane. Of the anaerobes most frequently allocated *Bacteroides spp.* while sowing *Bacteroides spp.* was significantly higher in Group I. The most frequent anaerobes were *Bacteroides spp.* other most common organisms were *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, and *Enterococcus spp.* Representatives of the intestinal group were *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Lactobacilli spp.* were less frequently seen in the groups with PRTFM (I and II). Examination of the women in 12 and 24 hours after the rupture of the amniotic membrane showed a decrease in the number of *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, and *Bacteroides spp.* as a result of administration of antibacterial preparations for prevention of purulent-septic complications.

Key words: vagina microbiocenosis, bacteriae, active-waiting tactics, premature rupture of membranes, antibiotic prophylaxis.

© А. В. Глухова, Н. В. Шулешова, 2012 г.
УДК 616.833.185:616-001

А. В. Глухова, Н. В. Шулешова

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ ВЕСТИБУЛЯРНОГО СИНДРОМА ПРИ ЛЕГКОЙ ХЛЫСТОВОЙ ТРАВМЕ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Городская поликлиника №99, Санкт-Петербург; Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Головокружение представляет собой искаженное восприятие положения своего тела в пространстве и ощущение мнимого движения собственного тела или окружающей обстановки. Дело в том, что головокружение наблюдается при различных соматических заболеваниях и психологических состояниях. Для исключения причин головокружения имеются общие алгоритмы диагностической тактики, которые помогают установить диагноз и назначить лечение. В настоящее время вестибулярный синдром (ВС) и нарушения кровообращения в ЦНС, включая нарушения венозного кровотока, являются одной из наиболее острых современных проблем ангионеврологии. Так, в литературе имеются единичные указания на изменения венозного кровообращения (ВК) головного мозга при остеохондрозе шейного отдела позвоночника (ШОП) [3]; миогенная компрессия венозных сосудов отмечена R. Wanke, Г. А. Иваничевым при спазмах крупных мышц шеи [6]. Также в исследовании Кемеровского кардиоцентра С. Е. Семеновым и В. Г. Абалмасовым указаны возможные причины экстравазальной компрессии брахиоцефальных вен (опухоль, кисты, увеличенные лимфатические узлы, флегмона шеи и др.) [5]. Таким образом, нарушение ВК вследствие внечерепных патогенных факторов освещены лишь в единичных публикациях, а влияние хлыстовой травмы (ХТ) вообще почти не изучено [6]. Более 70 лет назад было отмечено, что движения шеи могут провоцировать приступы головокружения и вызывать нистагм (A. de Kleijn, 1927). Данный ВС был назван шейным головокружением. Впервые термин «шейное головокружение» в литературе был введен Reap и Core в 1955 г. В современной концепции этот термин следует трактовать как «вертеброгенное головокружение» (ВГ), причиной развития которого могут быть различные травмы ШОП. Многие исследователи пытались объяснить феномен «шейного головокружения» с помощью трех гипотез: нейроваскулярной, гипотезы нарушения соматосенсорного входа и сосудистой гипотезы. Но вестибулярные расстройства (головокружение и нистагм) при патологических изменениях в шее при ХТ провоцируются не одним фактором (вертебро-базиллярной недостаточностью, нарушениями со стороны шейного симпатического сплетения и патологи-

ческих импульсов от проприорецепторов шейных мышц), а их сочетанным влиянием. Таким образом, «шейное головокружение», как одно из часто встречающихся причин развития ВС и расстройства церебрального кровообращения при нем является ведущим клиническим проявлением цервикального синдрома «хлыстовой» травмы. На фоне ХТ ВГ является результатом дисбаланса между вестибулярной, зрительной и цервикальной афферентацией, что проявляется при движении шеи и головы. Так, среди взрослого контингента травмы занимают пятое место. Термин «хлыстовая» травма («whiplash injury» – от англ. «whip» – «хлестать», «хлыст») широко распространен в зарубежной литературе. Термин был введен американским врачом Н. Crowe в 1928 г., и с тех пор интерес к такой травме неуклонно возрастал [1]. С позиций анатомии и биомеханики позвоночника «хлыстовая травма» должна рассматриваться как резкая дислокация в результате сил ускорения (замедления) по стационарной оси скелета с метательным эффектом головы и шеи вследствие форсированного внешнего удара, напоминающего удар хлыстом, в результате которого происходит сильное перерастяжение мягких тканей, межпозвонковых суставов, нервных корешков и периферических нервов в задней цервикальной части позвоночника (K. Saternus, 1982) [7]. ХТ обычно возникает при дорожно-транспортных происшествиях, и распространенность данной травмы прямо пропорциональна их числу. Так, в США ежегодно регистрируется более 1 млн случаев ХТ, она происходит почти в половине автоаварий. К сожалению, в отличие от европейских стран, в нашей стране, по статистике, диагноз ХТ ставится реже и данные о распространенности отсутствуют. Ведущий симптом, сопровождающий ХТ, – головокружение, которое сопровождается приблизительно 20–25 % случаев, и боль в области шеи и плечевого пояса, усиливающаяся при движениях головой и руками, сопровождается ограничением движений в шее (в первую очередь, сгибания головы). Зная механизм развития ХТ, необходимо учитывать анатомические особенности ШОП и церебрального кровотока (как артериального, так и венозного). Основа патофизиологии ХТ представлена, в первую очередь, травматизацией (перерастяжением либо компрессией) структур переднего и заднего опорных комплексов ШОП. К передним опорным комплексам ШОП относятся передняя продольная связка, мышцы, межпозвонковый диск, а к задним – задняя продольная и межпозвонковые связки, дугоотростчатые суставы и мышцы [1]. Также при ХТ происходит нарушение статико-динамической функции движения в ШОП, которая приводит к мышечно-тоническому (МТС) и миофасциальному синдромам, и, как следствие, сдавление анатомического комплекса (артерия, вена, нерв) в ШОП.

Цель исследования – разработать стандарты диагностики и лечения по данным результатов обследования для лиц, которые перенесли легкую ХТ ШОП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 42 больных, которые перенесли легкую ХТ ШОП в возрасте от 19 до 53 лет, средний воз-

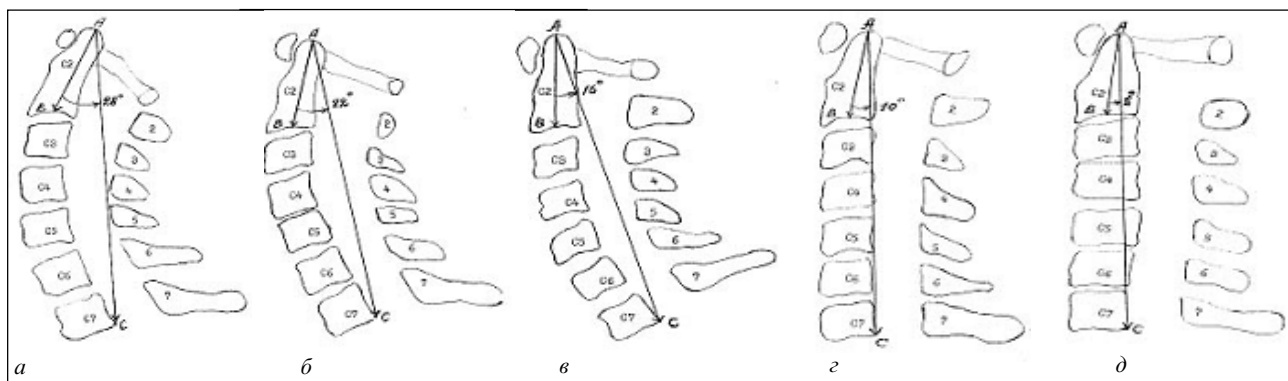


Схема рентгенограммы ШОП с гиперлордозом. УА равен 28° . Линия длины ШОП от вершины зубовидного отростка С2 до задненижнего угла С7 проходит по задней стенке позвоночного канала (ПК) (а); нормальный физиологический лордоз ШОП. УА равен 22° . Линия длины ШОП проходит в просвете ПК (б); сглаженный (легкий) лордоз ШОП. УА равен 16° . Линия длины ШОП проходит в просвете ПК (в); выпрямление ШОП. УА равен 10° . Линия длины ШОП проходит по передней стенке ПК, касаясь задних отделов тел С3–С7-позвонков (г); кифоз ШОП. УА равен 8° . Линия длины ШОП пересекает задние отделы тел шейных позвонков (д)

раст составил 32 года. При этом 25 человек обследованы в подострый период ХТ (с 22-го до 45-го дня), 17 – в острый период (с 4-го по 21-й день). Во всех случаях наличие перенесенной легкой ХТ ШОП было подтверждено данными анамнеза заболевания, неврологического осмотра, СРМ с определением УА; ультразвуковой доплерографией (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) и вен с дуплексным сканированием (ДС) сосудов мозга, а также психологических шкал (ПШ).

Критерием включения были ХТ ШОП I–III степени по классификации Квебекского таксономического комитета [2] с клиническими признаками МТС, венозной энцефалопатией, ВС. *Критериями исключения* служили ХТ ШОП IV степени и смешанная энцефалопатия вследствие артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. Для характеристики статики и динамики ШОП при легкой ХТ нами применен метод СРМ, разработанный группой исследователей (В. Т. Пустовойтенко, А. В. Белецкий в РНПЦ травматологии и ортопедии г. Минска). Полученные нами результаты соотносились с характеристикой пяти видов искривлений ШОП на боковых спондилограммах: гиперлордоз в пределах 36 – 26° , нормальный лордоз – 25 – 19° , легкий (сглаженный) лордоз – 18 – 13° , выпрямление шейного лордоза – 12 – 10° , кифоз шейного отдела – 9 – 1° и -1° до -12° . Графически сущность метода поясняется на рисунке [4].

Применение УЗДГ позволяет достоверно оценивать скорость кровотока и взаимоотношения сосудов с окружающими тканями. При проведении ДС оценивали проходимость вен, их диаметр, скоростные параметры. Также всем больным была проведена офтальмоскопия для оценки состояния глазного дна. Учитывая, что на фоне перенесенной ХТ, помимо неврологического дефицита, возникает патологическое функциональное состояние, проявляющееся стойким головокружением, снижением внимания и памяти, утомляемостью, нарушением сна, депрессией, аффективной лабильностью, апатией, данное состояние характеризуется, как психологическая фиксация на травме. Для

выявления данных состояний проводились следующие психологические методики: «Госпитальная шкала тревоги и депрессии», «Шкала Рэнкин».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Используя методы исследования сосудов шеи, мы выявили преимущественные изменения линейной скорости артериального кровотока в острый период легкой ХТ ШОП и преобладание нарушений венозного кровообращения в виде венозного застоя в подострый период. В итоге выявлены признаки затруднения венозного оттока из полости черепа у 37 (88 %) пациентов, по позвоночным венам – у 32 (76,2 %) пациентов его затруднение. Как в остром, так и подостром периоде имела место одновременная компрессия одноименных артерий и вен вертебрально-базилярной системы (у 35 пациентов, 83,3 %). Причиной затруднения венозного оттока из полости черепа в исследовании явилась экстравазальная компрессия брахиоцефальных вен, вероятно, вследствие длительного перикраниального напряжения мускулатуры в результате острого травматического нарушения анатомических взаимоотношений между структурами позвоночника и глубоких тканей шеи с развитием МТС в ШОП и вторичной компрессией сосудов шеи. При неврологическом осмотре определялись другие неврологические симптомы: нистагм, как спонтанный, так и позиционный (28 (66,6 %) больных); у 20 человек (47,6 %) выявлена сенситивная атаксия с двух сторон, у 2 (4,7 %) – сенситивная и мозжечковая атаксия. При проведении измерения УА на спондилограмме у 42 исследуемых с легкой ХТ установлены следующие данные: подтверждаются изменения статики и динамики лордоза ШОП в виде МТС, с преобладанием сглаженности лордоза ШОП (80,95 %), особенно в подострый период перенесенной легкой ХТ (88,0 %). Относительно часто в остром периоде ХТ обнаруживался гиперлордоз (17,6 %) и выпрямленный лордоз (11,8 %), что составило в це-

лом 29,4 % больных, по сравнению с пациентами подострого периода, где несколько чаще выявлялось выпрямление лордоза (8,0 %) по сравнению с гиперлордозом (4,0 %) (в целом – 12,0 %). При применении психологических методик были получены следующие результаты: при помощи «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» в 43 % случаев удалось выявить субклиническую выраженность тревоги, в 24 % – клинически выраженную тревогу/депрессию, в 33 % – норма. «Шкала Рэнкин» выявила, что из 42 человек у 33 % больных было отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности (НЖ) на фоне некоторых симптомов болезни, у 43 % больных – преобладание легких НЖ, у 24 % человек – умеренные НЖ, они справляются с собственными делами без посторонней помощи.

Исходя из полученных результатов, каждому пациенту назначено индивидуальное лечение в зависимости от преобладания вида церебрального нарушения, выраженности МТС и психосоматического состояния. В подострый период легкой ХТ 37 пациентам (88 %) с подтвержденным по УЗДГ и ДС нарушением венозного оттока из полости черепа рекомендовано лечение венотониками – детралекс по 500 мг 2 раза в день (1 месяц); всем обследуемым в острый период, которые имели жалобы на головокружение и расстройство равновесия, назначен прием препарата – бетастина дигидрохлорид (бетасерк 24 мг, «Solvay Pharma» до 2 месяцев), 35 обследуемым (83,3 %) (как в остром, так и в подостром периоде) назначено комбинированное лечение – венотоники + бетастина. Механизмы действия бетасерка при купировании головокружения связывают с его способностью взаимодействовать с гистаминовыми рецепторами Н3 в головном мозге и рецепторами Н1 во внутреннем ухе (эффект вазодилатации). Назначение бетасерка уменьшает частоту, выраженность и продолжительность приступов системного головокружения, препарат эффективен при реабилитации больных с ВС. Успех терапии при легкой ХТ во многом зависел от адекватного сочетания этого препарата с другими средствами, влияющими на прочие механизмы возникновения ВГ и расстройства равновесия при ХТ. Лечение болевого синдрома проводилось с учетом периода и выраженности МТС. Лечение в острый период легкой ХТ: постельный режим (твердая поверхность в течение 1–3 дней); ношение воротника Шанца в течение 5 дней; НПВП в первые сутки болезни (мовалис 15 мг/сут.); для уменьшения выраженности МТС в остром периоде 29,4 % больных назначены миорелаксанты (тизанидин (ТЗ) 4–8 мг/сут., до 1 месяца), а в подострый период – 88 % – прием ТЗ 4 мг/сут., до 2 недель. ТЗ – миорелаксант скелетных мышц центрального действия. Анатомической структурой, которая является основной точкой приложения его действия, является спинной мозг. Стимулируя пресинаптические α_2 -рецепторы, он подавляет высвобождение возбуждающих аминокислот, которые стимулируют рецепторы к N-метил-D-аспартату (NMDA-рецепторы). Поскольку именно этот механизм отвечает за избыточный мышечный

тонус, то при его подавлении он снижается. В дополнение к миорелаксирующим свойствам ТЗ проявляет также центральный умеренно выраженный анальгезирующий и анксиолитический эффект. Для коррекции психологического статуса больных 24 %, у которых по ПШ выявлены признаки клинически выраженной тревоги и депрессии добавлено к терапии атаракс (по 12,5 мг утром и днем, 25 мг на ночь) 6 месяцев. Локальная терапия (финалгель с первых суток в течение 7–10 дней). При стихании обострения было рекомендовано увеличение двигательной активности больного, проведение лечебной физкультуры, массажа, физиотерапевтического лечения, мануальной терапии, обучение пациентов двигательному стереотипу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова, А. Н. Вертеброневрологические проявления хлыстовой травмы шеи / А. Н. Белова // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – № 4. – С. 37–38.
2. Левин, О. С. Неврологические осложнения хлыстовой травмы / О. С. Левин, Г. В. Макаров // Невролог. журн. – 2002. – С. 46–53.
3. Медведева, Л. А. Комплексная патогенетическая терапия головных болей, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного отдела позвоночника с явлениями венозного застоя / Л. А. Медведева, Е. Ф. Дутикова // Журн. неврол. и психиатрии. – 2007. – № 11.
4. Пустовойтенко, В. Т. Функциональное рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника с использованием угла аксиса / В. Т. Пустовойтенко, А. В. Белецкий; РНПЦ травматологии и ортопедии. – Минск, 2010.
5. Семенов, С. Е. Диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения с применением магнитно-резонансной венографии / С. Е. Семенов, В. Г. Абалмасов // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 7.
6. Хурда, С. Г. Миофасциальный болевой синдром шейной мускулатуры в генезе нарушения венозного кровообращения головного мозга / С. Г. Хурда, В. Г. Иваничев // Невролог. вестник. – 2007. – Т. XXXIX. – Вып. 1. – С. 160–161.
7. Чижевская, И. В. Неврологические проявления в отдаленном периоде цервикальной “хлыстовой” травмы: автореф. дис. ... / И. В. Чижевская. – М., 2009.

РЕЗЮМЕ

А. В. Глухова, Н. В. Шулешова

Методы диагностики и лечение вестибулярного синдрома при легкой хлыстовой травме

Представлены определение и теории развития вестибулярного синдрома при поражении шейного отдела позвоночника (ШОП), сделаны выводы, что для правильной и точной диагностики легкой хлыстовой травмы ШОП следует использовать диагностический комплекс, включающий стандартную рентгенометрию с измерением угла аксиса, офтальмоскопию и ультразвуковые методы исследования сосудов мозга (артерий и вен), а также нейропсихологические тесты для определения уровня тревоги и депрессии, что способствует подбору адекватной индивидуальной терапии и улучшает качество жизни таких больных.

Ключевые слова: вестибулярный синдром, методы диагностики, лечение, легкая хлыстовая травма шейного отдела.

SUMMARY

A. V. Glukhova, N. V. Shuleshova

Diagnosis and treatment of the vestibular syndrome in light whiplash trauma

The article presents a definition and some theories on development of the vestibular syndrome in the cervical spine whiplash lesion. The authors point out that for correct and exact diagnosis of the light whiplash lesion it is necessary to use a diagnostic complex including standard roentgenometry with measurement of the angle of Axis, ophthalmoscopy, and ultrasonic methods of

studying the vessels of the brain (arteries and veins), as well as neuropsychological tests for definition of the level of alarm and depression. All these methods will promote selection of adequate individual therapy and improve quality of life of such patients.

Key words: vestibular syndrome, diagnostics methods, treatment, cervical spine light whiplash.

© В. Л. Попов, В. М. Караваев, 2012 г.
УДК 616.711-001-036.88]-053.32

В. Л. Попов, В. М. Караваев

ОСОБЕННОСТИ ПОЗВОНОЧНО-СПИННО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ СМЕРТЕЛЬНОЙ ТУПОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ ТЕЛА

Кафедра судебной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; курс судебной медицины Санкт-Петербургской государственной медицинской академии

Частота позвоночно-спинно-мозговой травмы (ПСМТ) составляет, по данным разных авторов, от 0,44 до 7,4 на 10 000 населения [1, 11]. Повреждения позвоночника и спинного мозга встречаются, как правило, в случаях сочетанной травмы тела [19, 23]. Отмечаемый с последние десятилетия стремительный рост случаев политравмы [7, 9] влечет и увеличение количества случаев ПСМТ. По данным М. А. Леонтьева [8], за последние 70 лет количество случаев травмы позвоночника и спинного мозга выросло в 200 раз.

Все сказанное выше касается и детей. Хотя, как по результатам клинических исследований [10, 21], так и по наблюдениям судебных медиков [5, 15], повреждения позвоночника и спинного мозга у детей встречаются реже, чем у взрослых, количество случаев ПСМТ у детей в последние десятилетия неуклонно растет [3, 15]. По клиническим данным [11], самый высокий показатель распространенности позвоночно-спинно-мозговой травмы отмечается у детей старшего возраста, где он достигает $0,67 \pm 0,15\%$. Данные о частоте случаев повреждения позвоночника при смертельной сочетанной травме у детей разноречивы и составляют от 4% [15] до 22,88% [6]. Нет однозначного мнения и о том, какие отделы позвоночника у детей наиболее подвержены повреждениям. Многие исследователи [2, 3, 13, 14] считают, что чаще всего повреждается грудной отдел позвоночника. Вместе с тем, по данным других авторов, у детей, особенно в младшем возрасте, преобладают повреждения позвоночника в шейном отделе [10, 16, 18, 19].

Целью исследования являлось выявление частоты и особенностей проявления позвоночно-спинно-мозговой травмы у детей при смертельной тупой сочетанной травме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом изучения явились результаты собственных судебно-медицинских исследований трупов детей (101 наблюдение) и акты вскрытий детей из архива Санкт-Петербургского городского Бюро судебно-медицинской экспертизы за 5 лет (188 случаев).

Исследуемый материал, с учетом принятой в педиатрии периодизации детского возраста, разделен на 3 возрастные подгруппы: младшая (до 3 лет, средний возраст – $1,7 \pm 1,0$ года) – период новорожденности, грудной возраст и дошкольный возраст; средняя (4–11 лет, средний возраст – $8,7 \pm 2,1$ года) – дошкольный и младший школьный возраст, старшая (12–18 лет, средний возраст – $14,9 \pm 1,5$ года) – старший школьный возраст. Количество наблюдений в подгруппах – 41, 98 и 150 соответственно.

Группа сравнения представлена результатами собственных судебно-медицинских исследований трупов взрослых (227 наблюдений, средний возраст – $41,9 \pm 16,9$ года).

Повреждения были получены пострадавшими в результате транспортной травмы (удар автомобилем, переезд автомобилем, травма в салоне автомобиля) или при падении с высоты. Смерть потерпевших наступала на месте происшествия или, в единичных случаях, в ближайшие часы после травмы.

При математической обработке и сравнении данных был применен метод углового преобразования Фишера (r_{ϕ}) и коэффициент корреляции (r_{xy}).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Случаи позвоночно-спинно-мозговой травмы, в разных ее проявлениях, отмечены у детей в 101 случае (35% наблюдений), в группе сравнения в 131 наблюдении (58%, $r_{\phi} < 0,001$). Существенных различий между возрастными подгруппами детей не установлено: в младшей и средней подгруппах случаи ПСМТ отмечены в 39% случаев (16 и 38 наблюдений соответственно), в старшей подгруппе – в 31% (47 наблюдений).

Данные о частоте отдельных проявлений ПСМТ у детей и взрослых приведены в таблице. Повреждения позвоночника в виде его разрывов по межпозвоночным дискам и (или) переломов позвонков у детей наблюдали реже (26% всех наблюдений), чем у взрослых (41%, $r_{\phi} < 0,001$). Полученные данные о частоте повреждений позвоночника у детей при смертельной травме оказались близкими к показателям, приводимым в работах судебных медиков [6].

Частота отдельных проявлений позвоночно-спинно-мозговой травмы у детей и взрослых

Признак	Дети				Взрослые
	до 3 лет	4-11 лет	12-18 лет	сумма	
Повреждения позвоночника	8	28	39	75	92
Повреждения шейного отдела позвоночника	5	16	18	39	31
Повреждения грудного отдела позвоночника	4	13	20	37	64
Повреждения поясничного отдела позвоночника	1	2	13	16	26
Случаи разрывов позвоночника	7	17	20	44	49
Количество разрывов	7	19	27	53	57
Случаи переломов позвонков	3	16	23	42	79
Количество поврежденных позвонков	11	52	90	153	343
Кровоизлияние в позвоночный канал	6	20	27	53	94
Субдуральное кровоизлияние	11	20	29	60	98
Субарахноидальное кровоизлияние	7	16	22	45	97
Ушиб спинного мозга	4	10	17	31	22
Разрыв спинного мозга	3	8	8	19	12

Существенного влияния возраста детей на частоту случаев повреждений позвоночника, при отнесении их к общему количеству наблюдений, не установлено. Вместе с тем, если рассматривать только случаи ПСМТ, то прослеживается зависимость ($r_{xy} +0,954$) между средним возрастом в подгруппах и частотой случаев повреждения позвоночника. У детей в возрасте до 3 лет повреждения позвоночника имели место в 50% случаев позвоночно-спинно-мозговой травмы, в подгруппе 4–11 лет – в 74%, в старшей подгруппе – в 83%; т. е. позвоночно-спинно-мозговая травма сопровождается повреждениями позвоночника в младшей возрастной подгруппе реже, чем в средней и старшей подгруппе ($p_{II} < 0,05$, $p_{II} < 0,02$ соответственно). Полученные данные согласуются с мнением клиницистов [17] о том, что у детей младшего возраста травма спинного мозга зачастую не сопровождается повреждениями позвоночного столба.

Данные о частоте повреждений отделов позвоночного столба в возрастных подгруппах детей и у взрослых показаны на рис. 1.

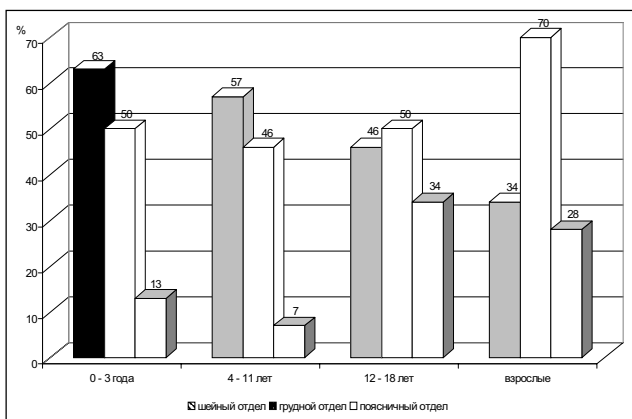


Рис. 1. Частота повреждения отделов позвоночника у детей и взрослых (к количеству случаев с повреждениями позвоночника)

Можно видеть, что повреждения шейного отдела позвоночника у детей всех возрастных подгрупп отмечали чаще, чем у взрослых; у детей в возрасте до 11 лет (младшая и средняя возрастная подгруппа) повреждения шейного отдела позвоночника встречались чаще повреждений других его отделов. Установлена выраженная корреляционная зависимость между средним возрастом детей в подгруппах и частотой повреждений шейного отдела позвоночника ($r_{xy} -0,989$). О том, что в возрасте до 9 лет шейный отдел позвоночника повреждается чаще, свидетельствуют и результаты клинических наблюдений [10, 22]. Высокую травматизацию шейного отдела позвоночника у детей связывают с повышенной мо-

бильностью шейного отдела, слабостью связочного аппарата и недоразвитием мышц шеи, диспропорцией головы и туловища у детей, горизонтальной ориентацией суставных поверхностей позвонков [12, 16, 17]. Какой-либо закономерности в частоте повреждений грудного и поясничного отдела позвоночника у детей разных возрастных подгрупп не установлено.

Повреждения позвоночника были представлены как разрывами позвоночного столба по межпозвоночным дискам, так и переломами позвонков. У детей случаи разрывов позвоночника и переломов позвонков встречались с примерно одинаковой частотой (59 и 56% случаев травмы позвоночника соответственно), в то время как у взрослых преобладали переломы (53 и 86%, $p_{II} < 0,001$).

В группе детей прослеживалась следующая закономерность (рис. 2): случаи разрывов позвоночника чаще встречаются в младшей возрастной подгруппе детей, с увеличением возраста этот показатель снижался ($r_{xy} -0,972$). Количество случаев переломов позвонков, напротив, с возрастом увеличивалось ($r_{xy} +0,937$). Выявленная закономерность может быть обусловлена, с одной стороны, усилением с возрастом связочного аппарата позвоночника и, с другой стороны, повышением хрупкости костной ткани за счет изменения ее строения и состава.

Представляет интерес то, что у детей 33 из 53 разрывов позвоночника (62%) приходилось на шейный его отдел, у взрослых лишь 18 из 57 (32%, $p_{II} < 0,001$). Разрывы в грудном отделе у детей (28%) встречались реже, чем в шейном отделе ($p_{II} < 0,005$), и реже, чем разрывы грудного отдела у взрослых (67%, $p_{II} < 0,001$). Преобладание разрывов шейного отдела позвоночника над разрывами в грудном его отделе значительно во всех возрастных подгруппах детей ($p_{II} < 0,05$, $p_{II} < 0,001$, $p_{II} < 0,05$). Это, очевидно, обусловлено большей подвижностью шейного отдела позвоночника у детей и большей относительной массой головы, создающей дополнительный инерционный эффект.

У детей переломы позвонков (тел, дуг или остистых отростков) встречались реже ($p_{II} < 0,001$), чем у взрослых;

значительно меньшим оказалось и количество поврежденных позвонков. В случаях с травмой позвоночника у детей было повреждено 8,5% общего количества позвонков, в группе сравнения – 15,5% ($p_{ц} < 0,001$). При этом на количество поврежденных позвонков в подгруппах существенное влияние оказывает средний возраст детей ($r_{xy} + 0,999$). В младшей возрастной подгруппе при травме позвоночника отмечены переломы 5,7% общего количества позвонков, в подгруппе 4–11 лет – 7,7%, в подгруппе возраста 12–18 лет – 9,9% позвонков. Приведенные данные подтверждают ранее отмечавшийся факт – у детей переломы встречаются реже, чем у взрослых, что обусловлено отличиями в строении и составе кости. С возрастом количество органических соединений и аморфного фосфата кальция в составе костной ткани снижается, преобладающим компонентом становится гидроксиапатит, что ведет к повышению ее хрупкости.

У детей во всех возрастных подгруппах и у взрослых чаще отмечали переломы грудных позвонков (рис. 3), что согласуется с данными литературы [1–4].

Вместе с тем установлены и некоторые отличия. У детей основное количество переломов (38%) пришлось на I–VI грудные позвонки. Чаще всего отмечали перелом III грудного позвонка, повреждения которого составили 9,2% всех переломов позвонков. У взрослых чаще отмечали переломы нижнегрудных позвонков; на VII–XII грудные позвонки пришлось 40% всех переломов. Больше всего переломов, по 7%, пришлось на X и XI позвонки.

Кровоизлияния в позвоночный канал и под оболочки спинного мозга отмечены у 76 детей, что составило 26% к общему количеству наблюдений, или 75% случаев позвоночно-спинно-мозговой травмы. Статистически значимых различий между возрастными подгруппами детей не установлено, показатели колебались в пределах 74–77% случаев ПСМТ. У взрослых кровоизлияния в позвоночный канал и под оболочки спинного мозга наблюдали чаще ($p_{ц} < 0,001$), чем у детей, – в 118 случаях (52% наблюдений, или 90% случаев ПСМТ). Различия между группой детей и взрослых достоверны ($p_{ц} < 0,001$) и по частоте отдельных видов кровоизлияний под оболочки спинного мозга: эпидуральные кровоизлияния отмечены в 53% случаев ПСМТ у детей и в 72% у взрослых, субдуральные кровоизлияния – в 59 и 79%, субарахноидальные кровоизлияния – в 45 и 74% соответственно.

Ушиб спинного мозга в виде кровоизлияний в его ткань и (или) размятия вещества мозга у детей и взрослых встречался с практически одинаковой частотой – в 11 и 10% всех наблюдений соответственно. Статистически близкая картина отмечена и по частоте случаев разрыва спинного мозга: у детей – 7%, у взрослых – 5% ($p_{ц} > 0,05$). Вместе с тем, если рассматривать только наблюдения с ПСМТ, то ушиб спинного мозга у детей встретился в 31% случаев, а у взрослых – только в 17% ($p_{ц} < 0,01$). Разрыв спинного мозга у детей в случаях позвоночно-спинно-мозговой травмы (19%) также встречался чаще, чем у взрослых (9%, $p_{ц} < 0,02$).

Таким образом, можно говорить о том, что при смертельной тупой сочетанной травме тела повреждения спин-

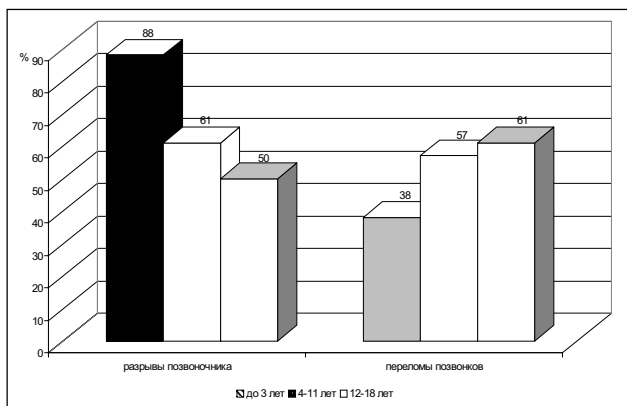


Рис. 2. Частота случаев разрывов позвоночника и переломов позвонком у детей (к количеству случаев с повреждением позвоночника)

ного мозга у детей и взрослых встречаются с примерно одинаковой частотой, в то время как повреждения позвоночника у детей встречаются достоверно реже. Иначе говоря, у детей травма спинного мозга является более частым проявлением позвоночно-спинно-мозговой травмы. Полученные результаты могут объяснить и результаты клинических наблюдений о более высокой, по сравнению со взрослыми, смертности детей при спинальной травме [22]. Высокая травматизация спинного мозга при ПСМТ у детей может быть связана с гибкостью детского позвоночника, обусловленной относительно большим количеством хрящевой ткани [4, 12] и слабостью связочного аппарата позвоночника у детей [10, 16, 20]. Зависимости частоты случаев повреждения спинного мозга от возраста погибших детей не установлено. В разных возрастных подгруппах ушиб спинного мозга наблюдали в 25–34% случаев позвоночно-спинно-мозговой травмы, разрыв спинного мозга – в 15–21% случаев.

Проведено сравнение объема ПСМТ при смертельной тупой сочетанной травме тела (сумма повреждений по 11 позициям: разрыв шейного отдела позвоночника, переломы шейных позвонков, разрывы грудного отдела,

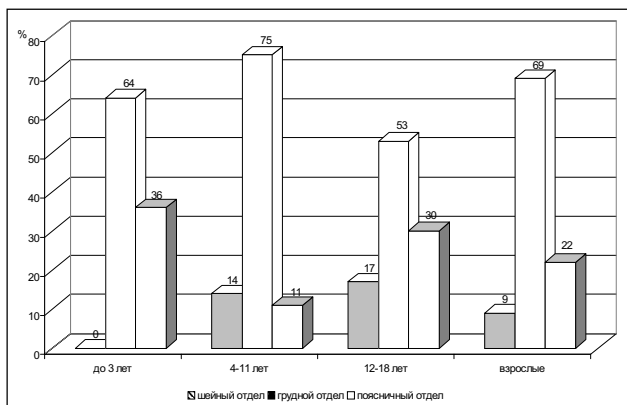


Рис. 3. Распределение переломов позвонков между отделами позвоночника у детей и взрослых

переломы грудных позвонков, разрывы поясничного отдела, переломы поясничных позвонков; эпидуральные кровоизлияния, субдуральные кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния, ушиб спинного мозга, разрыв спинного мозга). За 100% принято наличие всех этих повреждений во всех случаях позвоночно-спинно-мозговой травмы. У детей показатель составил 27,6%, у взрослых – 33,3% ($p_{\text{ц}} < 0,001$). При сравнении подгрупп детей по объему повреждений определяется выраженная ($r_{\text{xy}} + 0,984$) зависимость показателя от среднего возраста: в младшей подгруппе детей объем повреждений составил 23,9%, в средней – 26,1% и в подгруппе возраста 12–18 лет – 30,2%.

ВЫВОДЫ

1. Позвоночно-спинно-мозговая травма у детей при смертельной тупой сочетанной травме встречается реже, чем у взрослых и сопровождается меньшим объемом повреждений.

2. Объем ПСМТ возрастает с увеличением возраста погибших детей.

3. У детей в возрасте до 3 лет разрывы позвоночного столба по межпозвоночным дискам наблюдаются вдвое чаще, чем переломы позвонков; в средней и старшей группе детей эти повреждения встречаются примерно одинаково часто. У взрослых переломы позвонков значительно преобладают над разрывами позвоночника.

4. Основное количество разрывов позвоночника у детей приходится на шейный его отдел, в результате у детей в возрасте до 11 лет травма шейного отдела позвоночника встречается чаще, чем грудного и поясничных его отделов. У детей старшего школьного возраста и у взрослых повреждения позвоночника чаще локализируются в грудном отделе.

5. Переломы позвонков и у детей, и у взрослых чаще наблюдали в грудном отделе позвоночника, однако у детей чаще отмечали повреждения I–VI грудных позвонков, у взрослых преобладали переломы VII–XII позвонков.

6. Повреждения спинного мозга у детей и взрослых при смертельной тупой сочетанной травме встречаются одинаково часто, однако в случаях с ПСМТ ушибы и разрывы спинного мозга у детей отмечаются чаще, чем у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акишулаков, С. К. Эпидемиология травм позвоночника и спинного мозга / С. К. Акишулаков, Т. Т. Керимбаев // Материалы 3 съезда нейрохирургов России. – СПб., 2002. – С. 182.
2. Андрейкин, А. Б. Особенности повреждений грудного отдела позвоночника у детей при изгибе кпереди / А. Б. Андрейкин // Судебно-мед. эксперт. – 1989. – № 4. – С. 22–25.
3. Андрейкин, А. Б. Сравнительные данные о повреждениях позвоночника у детей при смертельных и не смертельных исходах / А. Б. Андрейкин // Актуальные вопросы механических повреждений: республикан. сб. науч. тр. – М., 1990. – С. 178–183.
4. Диагностиком механизмов и морфологии переломов при тупой травме скелета. Т. 3: Механизмы и морфология поврежденных позвоночника / А. И. Коновалов [и др.]. – Новосибирск: Наука, 1998. – 140 с.

5. Кузнецов, Л. Е. Структура смертельного детского травматизма за 1980–1984 г. г. в г. Москве / Л. Е. Кузнецов, П. Д. Кокарев // Материалы второго Всерос. съезда судебных медиков. – М.; Иркутск, 1987. – С. 152–156.

6. Кузнецов, Л. Е. Структура насильственной смерти детей за 1980–1990 гг. в Москве / Л. Е. Кузнецов [и др.] // Материалы 3 Всерос. съезда судебных медиков. – Саратов, 1992. – Ч. 1. – С. 66–69.

7. Кузнецов, Е. П. Множественная и сочетанная травма опорно-двигательной системы у детей / Е. П. Кузнецов, В. П. Немсадзе. – М.: Медицина, 1999. – 336 с.

8. Леонтьев, М. А. Эпидемиология спинальной травмы и частота полного анатомического повреждения спинного мозга / М. А. Леонтьев // Актуальные проблемы реабилитации инвалидов. – Новокузнецк, 2003. – С. 37–38.

9. Политравма / под ред. Е. К. Гуманенко и В. К. Козлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с.

10. Полищук, Н. Е. Особенности позвоночно-спинномозговой травмы в зависимости от возраста пострадавших / Н. Е. Полищук, К. П. Телеснюк // Повреждения позвоночника и спинного мозга / под ред. Н. Е. Полищук, Н. А. Корж, В. Я. Фищенко. – Киев: Книга плюс, 2001.

11. Симонова, И. А. Клинико-статистическая характеристика позвоночно-спинальной травмы / И. А. Симонова, Е. Н. Кондаков // Материалы 3 съезда нейрохирургов России. – СПб., 2002. – С. 216–217.

12. Слынько, Е. И. Механизмы позвоночно-спинномозговой травмы / Е. И. Слынько, Н. Е. Полищук, В. И. Сломанко // Повреждения позвоночника и спинного мозга / под ред. Н. Е. Полищук, Н. А. Коржа, В. Я. Фищенко. – Киев: Книга плюс, 2001. – 388 с.

13. Сыса, Н. Ф. Особенности повреждений позвоночника у детей / Н. Ф. Сыса // Заболевания и повреждения позвоночника у детей. – Л., 1981. – С. 140–153.

14. Тюлюпа, В. Г. Особенности клиники и диагностики компрессионных переломов позвоночника у детей / В. Г. Тюлюпа [и др.] // Актуальные вопросы медицины. – Барнаул, 1997. – С. 52–56.

15. Хохлов, В. В. Анализ повреждений позвоночника в детском возрасте / В. В. Хохлов, А. Б. Андрейкин // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. – Барнаул, 1985. – С. 49–51.

16. Alison, C. C. Evaluation of cervical spine injuries in children and adolescents // URL: [www.uptodate.com/patients/content/topic.do?](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topic=pediatric-spinal-cord-injury)

17. Brockmeyer, D. Pediatric Spinal Cord and Spinal Column Trauma. // AANS/CNS Section on Pediatric Neurological Surgery // URL: http://www.neurosurgery.org/sections/section.aspx?ShowPrint=TRUE&Section=PD&Page=ped_spine.Asp

18. Cirak, B. Spinal injuries in children / B. Cirak [et al] // Journal of Pediatric Surgery. – 2004. – Vol. 39. – Iss. 4. – P. 607–612.

19. Moslem, S. B. Spinal Injuries and Associated Trauma in Children / Moslem Shakeri Bavil // Surgery Journal. – 2008. – № 3. – P. 55–57.

20. Muzumdar, D. Spinal cord injuries in children / D. Muzumdar, E. C. Ventureyra // J. Pediatr Neurosci. – 2006. – № 1. – S. 43–48.

21. Reynolds, R. Pediatric spinal injury / R. Reynolds [et al] // Current Opinion in Orthopedics. – 2000. – Vol. 11. – Iss. 3. – P. 210–214.

22. Roche, C. Spinal trauma in children / C. Roche, H. Carty // Pediatric Radiology. – 2001. – Vol. 31. – № 10. – P. 677–700.

23. Roser, F. Becken- und Wirbelfrakturen bei Kindern: eine retrospektive Studie der Fälle in der Kinderchirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg mit Daten von 1977 bis 2000 / Frank Roser // URL: archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/volltexte/2004/.../diss03-95.pdf

РЕЗЮМЕ

В. Л. Попов, В. М. Караваев

Особенности позвоночно-спинно-мозговой травмы у детей при смертельной тупой сочетанной травме тела

Проведено изучение особенностей позвоночно-спинно-мозговой травмы (ПСМТ) у детей на материалах судебно-медицинских исследований 289 трупов детей (101 собственное наблюдение, 188 архивных случаев), погибших в результате тупой сочетанной травмы тела. Частота повреждений позвоночника при ПСМТ у детей была наименьшей в младшей возрастной подгруппе и увеличивалась с возрастом. У детей преобладали повреждения шейного отдела позвоночника, в то время как у взрослых повреждения чаще локализовались в грудном отделе. У детей повреждения спинного мозга в виде его ушибов и разрывов наблюдали чаще (31 % случаев ПСМТ), чем у взрослых (19 %). Объем повреждений при ПСМТ у детей был меньше, чем у взрослых.

Ключевые слова: дети, сочетанная травма, позвоночно-спинно-мозговая травма.

SUMMARY

V. L. Popov, V. M. Karavayev

Characteristic features of spinal injury in children in associated fatal blunt trauma

The study of characteristic features of spinal trauma in children was carried out on the material of forensic medical examinations of 289 corpses of children (101 our own observations and 188 archive cases) which died because of the associated blunt trauma. Frequency of the spinal column injuries in cases of spinal trauma was the lowest in the youngest age group, and it increased with age. Injuries of the cervical part of the spinal column prevailed in children, whereas in adults the injuries were more frequently localized in the thoracic part. Contusions and ruptures of the spinal cord in children (31 % of all cases of spinal injuries) were more frequent than in adults (19 %). The quantity of injuries in cases of the childhood spinal trauma was less than that in adults.

Key words: children, associated trauma, spinal trauma.

© Чжан Фань, Юань И, И. Г. Трофимов, Г. А. Хацкевич, 2012 г.
УДК 616.716.4-001.5-089.23

**Чжан Фань, Юань И,
И. Г. Трофимов, Г. А. Хацкевич**

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕСЪЕМНОЙ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ В КАЧЕСТВЕ ОСНОВНОГО И ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО МЕТОДА ФИКСАЦИИ

Кафедра стоматологии детского возраста с курсом челюстно-лицевой хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Среди послеоперационных осложнений, удлиняющих сроки стационарного лечения, наиболее частым осложнением является развитие инфекционно-воспалительного процесса в области перелома.

Вследствие инфицирования гематом происходит нагноение мягких тканей, нагноение костной ткани, что при несвоевременном лечении является предрасполагающим фактором к развитию травматического остеомиелита.

Значимыми факторами в развитии осложнений при лечении переломов нижней челюсти являются состояние местной неспецифической и иммунной защиты полости рта.

Патогенное действие микроорганизмов проявляется либо когда их количество и вирулентность высоки, либо на фоне снижения иммунитета.

В работах последних лет показано, что высокой информативностью при различных воспалительных процессах челюстно-лицевой области отличается оценка иммунного статуса.

Нами проведено изучение состояния защитной функции ротовой жидкости на основании определения активности лизоцима, секреторных иммуноглобулинов и цитокинов у пациентов с переломами нижней челюсти при использовании несъемной ортодонтической техники в качестве основного и вспомогательного метода фиксации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в обследовании участвовали 40 пациентов с переломами нижней челюсти. У 24 пациентов несъемная ортодонтическая техника использовалась в качестве основного метода иммобилизации при переломах нижней челюсти без смещения или при незначительном смещении отломков (1-я группа). У 16 пациентов этот метод фиксации использовался как вспомогательный при операции остеосинтеза для дополнительной окклюзионной стабильности (2 группа). Контрольная группа включала 16 человек без стоматологических заболеваний.

Для решения поставленной задачи в ротовой жидкости проводилось определение активности лизоцима (нефелометрический метод, В. М. Шубик, М. Я. Левин, 1985), рН (COSMOMED SKIN-O-MATE), sIgA, IgG и IgM (метод ИФА, В. Б. Климович, 1996), цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-4 («сандвич»-метод твердофазного иммуноферментного анализа, С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина, 1998).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уже при поступлении пациентов с переломами нижней челюсти нами установлено статистически значимое снижение активности лизоцима в ротовой жидкости

Таблица 1

Динамика состояния факторов неспецифической защиты

Группа	n	Активность лизоцима (%)			pH (ед.)		
		1 раз	2 раза	3 раза	1 раз	2 раза	3 раза
Основная	24	66,5±2,2 ^{ooo}	65,0 ±2,12 ^{ooo}	71,0±1,4 ^{ooo}	6,2±0,05 ^{ooo}	6,6±0,06 ^{ooo***}	6,88±0,04 ^{oo***}
Вспомогательная	16	49,4±3,5 ^{ooo}	71,3±2,1 ^{oo***}	65,9±2,5 ^{ooo**}	6,0±0,07 ^{ooo}	5,9±0,06 ^{ooo}	6,5±0,06 ^{oo***}
Контроль	16	P<0,001	P<0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,001	P<0,01
			81,3±1,6			7,15±0,07	

Примечание: различия относительно первичного обследования статистически достоверны: ** p<0,01; *** p<0,001; различия относительно контроля статистически достоверны: ^{oo} p<0,01; ^{ooo} p<0,001.

(49,4±3,5 и 66,5±2,2% против 81,3±1,6% в контроле). Более низкие показатели активности лизоцима в среднем по группе с остеосинтезом уже на первом этапе исследования могут быть обусловлены их более тяжелой травмой (табл. 1).

В дальнейшем у пациентов 1-й группы статистически значимой динамики активности лизоцима не отмечается, а у пациентов 2-й группы происходит нарастание его активности, причем при исследовании через неделю активность лизоцима во 2-й группе уже выше, чем в 1-й – 71,3±2,1% против 65,0±2,12% (p<0,05). При заключительном обследовании активность лизоцима у пациентов 1-й и 2-й групп сравнивается, но не достигает уровня контрольной группы.

От pH в полости рта зависят нейтрализующие и минерализующие свойства слюны, активность ротовой микрофлоры, градиент и скорость ионообменных процессов. При сдвиге кислотно-основного состояния в кислую сторону повышается активность протеиназ, в том числе бактериального и лейкоцитарного происхождения.

На первичном обследовании у пациентов с переломом нижней челюсти установлено снижение pH до 6,2±0,05 и 6,0±0,07 ед. При обследовании через 7 дней у пациентов 1-й группы отмечается повышение pH (до 6,6±0,06 ед.) на фоне некоторого снижения во 2-й группе (до 5,9±0,06 ед.).

При обследовании через один месяц pH в обеих группах пациентов статистически достоверно повышается относительно первоначального уровня, приближаясь к показателям контрольной группы.

Системе мукозального иммунитета, представленной иммуноглобулинами ротовой жидкости, принадлежит важная роль в защитных реакциях. Мы проводили определение sIgA, IgG и IgM.

У пациентов обеих групп на всем протяжении исследования отмечается стойкое повышение sIgA и IgG. Так,

уже при первичном обследовании установлено их значительное повышение (в 2–3 раза) относительно контрольной группы. К последнему обследованию их нормализация (снижение) у пациентов 1-й группы более выражена, но все же, превышает показатели контрольной группы (табл. 2).

В меньшей степени выражена динамика IgM. При поступлении отмечается его повышение (2,3±0,2 и 2,28±0,39 мкг/мг белка). При исследовании через 7 дней в 1-й группе происходит его статистически значимое снижение до уровня контрольной группы, а у пациентов 2-й группы нормализация (снижение) отмечается только при заключительном обследовании.

Цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции, существующую наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза. Они действуют на биохимические мессенджеры, регулирующие воспалительные реакции, инициируя иммунный ответ.

Нами установлено очень значительное повышение провоспалительного ИЛ-8, наиболее выраженное у пациентов 2-й группы (в 10 раз!) уже при поступлении (табл. 3). В динамике происходит постепенное снижение ИЛ-8 в обеих группах, причем в 1-й группе уже при исследовании через неделю, а во второй группе – через 1 месяц. Однако и при заключительном исследовании уровень ИЛ-8 значительно превышает показатели контрольной группы – 1488,2±183,3 и 1829,6±242 пг/мл против 348,0±35,4 пг/мл.

Уровень противовоспалительного ИЛ-4, напротив, снижен, причем во 2-й группе он статистически достоверно ниже, чем в 1-й, составляя при поступлении 2,22±0,26 против 3,03±0,1 пг/мл (p<0,01). При исследовании через неделю уровень ИЛ-4 продолжает снижаться в обеих группах. В результате при вторичном обследова-

Таблица 2

Динамика показателей местного иммунитета

Группа	SIgA (мкг/мг белка)			IgG (мкг/мг белка)			IgM (мкг/мг белка)		
	1 раз	2 раза	3 раза	1 раз	2 раза	3 раза	1 раз	2 раза	3 раза
Основная (n=24)	67,1±6,8 ^{ooo}	63,2±6,2 ^{ooo}	56,1±3,8 ^{ooo}	5,07±0,6 ^{ooo}	5,72±0,4 ^{ooo}	3,77±0,3 ^{ooo*}	2,3±0,2 ^{ooo}	1,37±0,1 ^{**}	1,38±0,1 ^{***}
Вспомогательная (n=16)	98,3±14,6 ^{ooo}	103,2±9,1 ^{oo}	71,4±5,6 ^{ooo}	5,8±0,8 ^{ooo}	6,96±0,5 ^{ooo}	4,79±0,4 ^{ooo}	2,28±0,39 ^o	2,03±0,17 ^{oo}	1,37±0,13 [*]
Контрольная (n=16)	P>0,05	P<0,01	P<0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P>0,05
		34,1±2,2			2,03±0,2			1,3±0,15	

Примечание: различия относительно первичного обследования статистически достоверны: ** p<0,01; *** p<0,001; различия относительно контроля статистически достоверны: ^o p<0,05; ^{oo} p<0,01; ^{ooo} p<0,001.

Таблица 3

Группа	Динамики про- и противовоспалительных цитокинов					
	ИЛ-8 (пг/мл)			ИЛ-4 (пг/мл)		
	1 раз	2 раза	3 раза	1 раз	2 раза	3 раза
Основная	24 2708±198,7 ^{ooo}	1916± 199 ^{ooo**}	1488,2±183,3 ^{ooo***}	3,03±0,1	2,6±0,18 *	2,7±0,2
Вспомогательная	16 3624±245 P<0,01	2620±244 P<0,05	1829,6±242 P>0,05	2,22±0,26 P<0,01	1,33±0,33 P<0,01	2,69±0,1 P>0,05
Контроль	16	348,0±35,4			6,7±3,8	

Примечание: различия относительно первичного обследования статистически достоверны: ** p<0,01; *** p<0,001; различия относительно контроля статистически достоверны: ° p<0,05; °° p<0,01; °°° p<0,001.

нии его уровень во 2-й группе составляет всего 1,33±0,33 пг/мл против 2,6±0,18 в 1-й группе и 6,7±3,8 в контроле (p<0,01 – 0,001). При исследовании через месяц уровень ИЛ-4, как в 1-й, так и во 2-й группе несколько повышается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение показателей неспецифической и иммунной защиты полости рта у пациентов при применении метода щадящей иммобилизации с использованием несъемной ортодонтической техники показало изменение рассматриваемых показателей еще на этапе первоначального исследования. Наиболее значимые изменения установлены при изучении sIgA и провоспалительного ИЛ-8 – отмечается их повышение, сохраняющееся на протяжении всего периода лечения.

При этом наиболее выраженные нарушения установлены в случаях, когда предложенный нами метод использовался как вспомогательный при операции остеосинтеза. В этом случае рассматриваемые показатели неспецифической и иммунной защиты уже на первом исследовании изменены более значительно (в связи с более тяжелой травмой), а их восстановление происходит дольше (как следствие дополнительного оперативного вмешательства) на фоне более выраженного дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, осуществляющих регуляцию иммунных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова, И. Н. Роль профессиональной гигиены полости рта в комплексном подходе к диагностике и лечению воспалительных заболеваний пародонта: дис. ... канд. мед. наук / И. Н. Антонова. – СПб., 2000. – 134 с.
2. Бернадский, Ю. И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области / Ю. И. Бернадский. – М.: Мед. лит-ра, 2006. – 456 с.
3. Вовк, В. Е. Клиника и комплексное лечение травматического неогнестрельного остеомиелита нижней челюсти: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Е. Вовк. – Алма-Ата, 1993. – 23 с.
4. Воложин, А. И. Связь между неспецифической иммунологической реактивностью организма и типами течения острого воспалительного процесса / А. И. Воложин [и др.] // Патолог. физиология и эксперимент. терапия. – 1999. – № 2. – С. 20-22.
5. Московский, А. В. Морфофункциональная характеристика пульпы зуба и оценка иммунного статуса при кариесе, его осложнениях и заболеваниях пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук /

А. В. Московский; Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова. – Саранск, 2010. – 39 с.

6. Мирсаева, Ф. З. Бактериальная обсемененность и состояние местного иммунитета полости рта в динамике у больных с переломами нижней челюсти / Ф. З. Мирсаева, А. А. Изосимов // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 4. – С. 38–41.

7. Новосядлая, Н. В. Диагностические и прогностические клинико-иммунологические критерии характера течения посттравматического периода у лиц с открытыми переломами нижней челюсти / Н. В. Новосядлая [и др.] // Стоматология. – 2003. – № 3. – С. 15–19.

8. Соловьев, М. М. Инфекционно-воспалительные осложнения у больных с переломами нижней челюсти и выбор оптимальных способов иммобилизации отломков с учетом биомеханических аспектов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. М. Соловьев; СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – СПб., 2000. – 18 с.

РЕЗЮМЕ

Чжан Фань, Юань И, И. Г. Трофимов, Г. А. Хаткевич

Динамика иммунологических показателей у пациентов с переломами нижней челюсти при использовании несъемной ортодонтической техники в качестве основного и вспомогательного метода фиксации

Проведено изучение активности лизоцима, секреторных иммуноглобулинов и цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с переломами нижней челюсти при использовании несъемной ортодонтической техники в качестве основного и вспомогательного метода фиксации. Наиболее значимые изменения установлены при изучении sIgA и провоспалительного ИЛ-8 – отмечается их повышение, сохраняющееся на протяжении всего периода лечения.

Ключевые слова: перелом нижней челюсти, динамика иммунологических показателей, несъемная ортодонтическая техника.

SUMMARY

Zhang Fan, Yi. Yuan, I. G. Trofimov, G. A. Khatskevich

Dynamics of immunologic indices in patients with mandibular fractures using non-removable orthodontic technology as the main and auxiliary method of fixation

The article presents the results of investigation into activity of lysozyme, secretory immunoglobulins and cytokines in the oral fluid of the patients with mandibular fractures wearing non-removable orthodontic technology as the main and auxiliary method of fixation. The most significant changes were noticed in sIgA and proinflammatory IL-8 – they were actually increasing throughout the treatment period.

Key words: fracture of the mandible, dynamics of immunological indices, non-removable orthodontic appliances.

© А. А. Гайдук, А. А. Потапчук, 2012 г.
УДК 616.7-053.32-089.844

А. А. Гайдук, А. А. Потапчук

ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА СО СТАТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Статические нарушения опорно-двигательного аппарата (ОДА) являются наиболее частой проблемой детского возраста. Количество детей и подростков с нарушениями осанки неуклонно растет, в среднем три ребенка из пяти имеют видимые нарушения ОДА, что, в свою очередь, приводит к увеличению патологии не только аппарата движения, но и основных органов и систем (сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной и др.).

Осанка определяет не только положение тела человека в пространстве, но и является показателем состояния здоровья. Хорошая осанка обеспечивает оптимальное равновесие в трехмерном пространстве при гравитационном взаимодействии с окружающей средой [4, 5].

От 20 до 25% детей школьного возраста имеют разную высоту нижних конечностей, вследствие которых происходят биомеханические нарушения ОДА во фронтальной, сагиттальной и горизонтальной плоскостях [1, 3].

При разноростности нижних конечностей возникает перекос таза, который, как следствие, в большинстве случаев ведет к искривлению позвоночника во фронтальной плоскости и формированию сколиотической деформации.

Серьезность проблемы нарушения осанки у детей и подростков обусловлена тем, что без своевременной коррекции статические деформации становятся предрас-

полагающими факторами для развития структурных изменений в позвоночнике, являющихся причиной сниженной трудоспособности в зрелом возрасте, так как возникающие у детей функциональные нарушения ОДА создают предпосылки к формированию дистрофических изменений в межпозвонковых дисках [3, 4, 6].

Задачи физической реабилитации – создание благоприятных биомеханических условий для оптимального взаиморасположения всех биозвеньев тела, направленной коррекции имеющихся нарушений позвоночника, таза, стоп, формирования и закрепления навыка правильной осанки, создания мышечного корсета.

Стабилометрия у пациентов с перекосами таза информативна и рекомендована в сочетании с «КОМОТ» для окончательного принятия решения по поводу лечебных мероприятий, назначаемых при том или ином варианте нарушения статического баланса тела.

Цель исследования – оптимизация программ реабилитации детей школьного возраста со статическими нарушениями ОДА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено исследование детей на базе научно-исследовательского центра в лаборатории «Проблемы вертебрологии детского возраста» в 2008–2009 гг. В исследовании приняли участие 137 детей младшего школьного возраста (от 7 до 10 лет), из них 52 мальчика и 85 девочек. Все дети имели нарушения ОДА (нарушения осанки, деформацию таза во фронтальной плоскости).

Оценка исходного состояния ОДА (позвоночника и стоп), а также оценка эффективности восстановительного лечения проводились с помощью аппаратов «КОМОТ» и «Диа-След», плантографии по Чижину, а также с помощью функциональных тестов на силовую выносливость мышц спины, живота и подвижность позвоночника вперед. При математической обработке данных использовалась оценка достоверности различий по критерию Стьюдента.

Нами разработан комплекс лечебной гимнастики с учетом вида деформации позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также деформации таза – «косой», «скрученный», увеличенный или уменьшенный угол наклона таза [2].

При нарушениях осанки во фронтальной плоскости рекомендовано выполнение симметричных упражнений в положении разгрузки позвоночника – лежа на животе и лежа на спине.

При гиперлордозе поясничного отдела позвоночника (увеличенном угле наклона таза) рекомендованы упражнения, направленные на растяжение мышц поясничного отдела позвоночника и укрепление мышц брюшного пресса. Особенно рекомендуется выполнение упражнений на фитболах – больших гимнастических мячах – в положении лежа на животе.

При сглаженном поясничном лордозе (уменьшенном угле наклона таза) используются упражнения, направленные на формирование поясничного лордоза.

Таблица 1

Динамика статических нарушений ОДА по данным «КОМОТ» (n = 137)

Параметр	Время исследования	X±S	P
FP (перекос таза, °)	До	3,5±1,4	P>0,05
	После	2,0±0,7	
FT (наклон позвоночника, °)	До	2,1±0,5	P<0,05
	После	1,4±0,6	
LMDL(R) (боковая девиация в грудном отделе, мм)	До	4,9±1,5	P<0,05
	После	2,0±1,1	
LMDL(R) (боковая девиация в поясничном отделе, мм)	До	4,2±1,9	P<0,05
	После	6,7±1,4	
GT (угол скручивания плечевого пояса относительно таза, °)	До	3,9±1,8	P>0,05
	После	5,4±0,8	
		4,1±0,7	

Таблица 2

Динамика статических нарушений опорно-двигательного аппарата по данным стабилографии с помощью прибора "Диа-След", % (n=137)

Параметр	Уровень	X±S	P
OPL(R) опоропредпочтение	До	56±2,1	P<0,05
	После	31±2,3	
DP диагональный перекос	До	26±01,7	P>0,05
	После	19±1,8	
DCFPL(R) смещение общего центра давления во фронтальной плоскости	До	42±0,7	P>0,05
	После	30±1,3	
ZD элемент зеркального отражения	До	7,0±0,5	P<0,05
	После	3,0±0,4	

При перекосах таза используются упражнения, направленные на коррекцию фронтальной деформации таза в исходных положениях стоя или лежа на спине.

При ротации таза (скрученный таз) рекомендуются упражнения в исходных положениях стоя и лежа на спине, направленные на коррекцию таза в горизонтальной плоскости.

Дозировка: каждое упражнения повторяется 8–10 раз. Контрольный осмотр и инструментальное обследование осуществлялись каждые 6–8 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки результатов «КОМОТ» мы выбрали 4 основных параметра: перекос таза и наклон туловища во фронтальной плоскости, боковая девиация линии остистых отростков в грудном и поясничном отделах позвоночника и ротация плечевого пояса относительно таза:

1) FP – угол перекоса таза во фронтальной плоскости;

2) FT – наклон позвоночника во фронтальной плоскости;

3) MDL(R) – максимальное боковое отклонение линии остистых отростков влево (L) и вправо (R);

4) GT – угол ротации позвоночника в горизонтальной плоскости (поворот плечевого пояса относительно таза).

Результаты динамики статических нарушений ОДА по данным параметров КОМОТ приведены в табл. 1.

Восстановительное лечение включало коррекцию разновысокими ортопедическими стельками с последующей ЛГ с учетом типа нарушений позвоночника, таза и стоп, при этом перекос таза уменьшился в среднем на 44 %, наклон позвоночника во фронтальной плоскости – на 32 %, боковая девиация линии остистых отростков в грудном отделе – на 40 %, в грудопоясничном – на 34 %, в поясничном – на 47 %, ротация плечевого пояса относительно таза уменьшилась на 34 %.

Обследование на «Диа-След» проводилось в статике и в динамике (С – статика, Д – динамика). За основу оценки по «Диа-След» диагностике нами было принято четыре основных параметра. Опоропредпочтение, диагональный перекос, смещение общего центра давления (ОЦД) во фронтальной плоскости и элемент зеркального отражения при ходьбе:

1) OPL(R) – опоропредпочтение – увеличение давления под правой стопой;

2) DP – диагональный перекос;

3) DCFPL(R) – смещение общего центра давления во фронтальной плоскости вправо;

4) ZD – элемент зеркального отражения (оценка производится во время ходьбы).

Динамика полученных результатов приведена в табл. 2.

В результате лечения опоропредпочтение уменьшилось в среднем по группе на 45 %, диагональный перекос – на 37 %, смещение общего центра давления во фронтальной плоскости – на 39 %, элемент зеркального отражения – на 57 %.

Отмечалась также положительная динамика состояния сводов стоп по индексу Чижина, полученному при расчете плантограмм. В среднем по группе индекс Чижина изменился от 2,3 до 1,7.

Кроме того, при оценке функционального состояния ОДА выявлено улучшение показателей силовой выносливости мышц спины (СВМС) и брюшного пресса (СВМЖ) под воздействием дифференцированной лечебной гимнастики, назначаемой в зависимости от вида деформации позвоночника и таза. Так, СВМС возросла на 30 %, а СВМЖ – на 22 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Около 25 % детей школьного возраста имеют разновысокость нижних конечностей, вследствие которой происходят биомеханические нарушения ОДА. Деформация позвоночника и таза нередко возникает во фронтальной, сагиттальной и горизонтальной плоскостях.

Оценить степень выраженности статических нарушений позвоночника, таза и стоп можно с помощью доступных, безопасных, неинвазивных диагностических методов – «КОМОТ» и «Диа-След»-исследований.

Необходимо создавать биомеханические условия для оптимальной статики и динамики ОДА. Наряду с подбором разновысоких ортопедических стелек, оптимизирующих биомеханические характеристики ОДА, весомое значение в закреплении и удержании достигнутой коррекции имеют целенаправленные физические упражнения.

Лечебная гимнастика должна быть направлена на коррекцию имеющихся деформаций, формирование мышечного корсета и создания навыка правильной осанки. Дифференцированная лечебная гимнастика проводится в зависимости от типа статических нарушений опорно-двигательного аппарата – вида нарушения осанки во фронтальной и сагиттальной плоскостях, деформации таза во фронтальной («косой» таз), горизонтальной («скрученный» таз) или сагиттальной (увеличенный или уменьшенный угол наклона таза) плоскостях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева, Л. Ф. Визуальная диагностика нарушений статики и динамики опорно-двигательного аппарата человека / Л. Ф. Васильева. – Иваново, 1996. – 112 с.

2. Гайдук, А. А. Программа динамического наблюдения детей школьного возраста с перекосами таза / А. А. Гайдук, А. А. Потапчук // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2010. – Т. XVII. – № 3. – С. 59–63.

3. Голдырев, А. Ю. Роль малой разницы высот нижних конечностей в генезе фронтальных искривлений позвоночника / А. Ю. Голдырев // Функциональные аспекты соматической патологии: Материалы науч. конф. – Омск, 2000. – С. 16–19.

4. Ишал, В. А. К вопросу о возможностях консервативного лечения сколиоза / В. А. Ишал // Ортопедия, травматол. и протезирование. – 1990. – № 3. – С. 23–25.

5. Кашуба, В. А. Методологические особенности исследования осанки человека / В. А. Кашуба, Т. В. Верховая // Педагогика, та проблеми виховання і спорту. – 2002. – № 13. – С. 48–53.

6. Сквознова, Т. М. Комплексная коррекция статических деформаций у подростков с дефектами осанки и сколиозами I и II степени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. М. Сквознова; «Рос. гос. мед. ун-т Росздрава». – М., 2008. – 39 с.

7. Способ компьютерной оптической топографии тела человека и устройство для его осуществления / Сарнадский В. Н., Садовой М. А., Фомичев Н. Г. – Заяв. 26.08.96. Евразийский пат. № 000111.

РЕЗЮМЕ

А. А. Гайдук, А. А. Потапчук

Физическая реабилитация детей школьного возраста со статическими нарушениями опорно-двигательного аппарата

Цель исследования – оптимизация программ реабилитации детей школьного возраста со статическими нарушениями опорно-двигательного аппарата (ОДА). Проведено исследование детей на базе научно-исследовательского центра в лаборатории

«Проблемы вертебрологии детского возраста» в 2008–2009 гг. В исследовании приняли участие 137 детей младшего школьного возраста (от 7 до 10 лет), из них 52 мальчика и 85 девочек. Все дети имели функциональные нарушения ОДА (нарушение осанки, плоскостопие). Проводилась оценка исходного состояния ОДА (позвоночника и стоп), а также оценка эффективности восстановительного лечения. Индивидуальная дифференцированная лечебная гимнастика, разработанная авторами, в комплексе с ортопедической коррекцией с помощью разновысоких стелек способствуют предотвращению развития структурных нарушений позвоночника.

Ключевые слова: перекос таза, статические нарушения позвоночника, коррекционные стельки.

SUMMARY

A. A. Gaiduk, A. A. Potapchuk

Physical rehabilitation of school-age children with static musculoskeletal system disturbance

The aim of the study was to optimize the rehabilitation program for school-age children with static musculoskeletal system (MSS) disorders. The study was carried out at the Research Centre laboratory «Problems of vertebrology in school-age children» in 2008–2009. 137 primary school children (52 boys and 85 girls) at the age of 7–10 years participated in the study. All children had functional MSS disorders (posture defects and flat-foot). Assessment of the initial state of the musculoskeletal system (the spine and the feet), and of the medical rehabilitation efficiency was carried out. Individual curative gymnastics worked out by the authors, correction corsets, and orthopedic insoles have proved to be effective in prevention of structural disorders in the spine.

Key words: pelvis distortion, static spinal deformity, corrective insoles.

© Коллектив авторов, 2012 г.

УДК 616.345-006.6-06:616.34-007.272

А. С. Петров, Г. И. Синенченко,
С. Ю. Дворецкий, И. В. Гайворонский

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ОПУХОЛЕВОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Кафедра нормальной анатомии, 2-я кафедра хирургии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург; Отделение торакальной онкологии НИИ Онкологии имени Н. Н. Петрова; кафедра морфологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

ВВЕДЕНИЕ

Результаты лечения больных опухолевой толстокишечной непроходимостью остаются неудовлетворительными. По данным разных авторов, послеоперационная леталь-

ность колеблется от 15 до 54,5% [1, 5]. Такие результаты связаны со многими факторами. От 60 до 77% больных раком ободочной кишки старше 60 лет [1, 2, 4, 5]. Большинство пациентов старшего возраста имеют сопутствующие заболевания, усугубляющие состояние больных и увеличивающие риск оперативных вмешательств.

В последнее время активно разрабатываются методики, позволяющие временно устранить непроходимость консервативным путем, с целью выполнения отсроченных вмешательств [7, 9]. Подобный подход позволяет провести предоперационную подготовку пациентов, а также за счет декомпрессии толстой кишки улучшить состояние стенки кишки и микроциркуляторного русла.

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения обтурационной толстокишечной непроходимости с использованием эндоскопической реканализации опухоли и последующей отсроченной операции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлены результаты ретроспективного исследования, проведенного на базе ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. Исследование проведено по материалам историй болезни пациентов с левосторонним ко-

лоректальным раком, оперированных по поводу обтурационной толстокишечной непроходимости. Проанализированы результаты лечения 93 пациентов. В исследуемую группу вошли 45 пациентов, лечение которых проводилось с применением эндоскопической реканализации опухоли с целью выполнения отсроченного вмешательства. Контрольную группу составили 48 пациентов, лечение которых проводилось без применения данной методики.

Эндоскопическая реканализация опухоли проводилась после предварительной подготовки толстой кишки очистительными и сифонными клизмами. Выполнялась колоноскопия, при которой через инструментальный канал колоноскопа вводился нож для эндоскопической резекции слизистой оболочки с изолированным концом. Под визуальным контролем нож заводился в устье опухолевого канала, и проводилось послойное срезание опухолевой ткани с одновременным бужированием образующегося канала дистальным концом эндоскопа. Расширение канала проводили до тех пор, пока его диаметр не позволял провести эндоскоп или промывной зонд проксимальнее зоны обтурации.

При заведении эндоскопа выше опухолевого сужения и опорожнении вышележащих отделов толстой кишки реканализация считалась полной, в случае временного опорожнения кишки и невозможности полного отхождения стула и газов реканализация расценивалась как частичная. Неэффективной считалась процедура, в ходе которой не удавалось добиться декомпрессии толстой кишки.

Средний возраст пациентов в исследуемой группе составил $67,3 \pm 1,7$ года, в контрольной группе – $69,7 \pm 1,8$ года. В исследуемой и контрольной группах преобладали женщины – 30 (66,7%) и 31 (64,6%) соответственно. Группы сравнения достоверно не отличались по половому и возрастному составу.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением критерия Стьюдента, критерия Хи-квадрат и точного теста Фишера для определения достоверности различий показателей в исследуемой и контрольной группах. Достоверными считались различия при значении $p < 0,05$. Использовались программы Excel и программа R.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первые сутки от начала заболевания были госпитализированы 13 пациентов в исследуемой группе (28,9%) и 18 пациентов группы контроля (37,5%). Большая часть пациентов обращались за медицинской помощью позднее суток с момента начала заболевания.

Наиболее часто опухоли локализовались в сигмовидной кишке – у 29 пациентов (64,4%) исследуемой группы и у 30 пациентов (62,5%) группы контроля.

При статистической обработке достоверных отличий между группами сравнения по длительности заболевания и локализации опухоли выявлено не было.

В исследуемой группе у 11 пациентов (24,5%) удалось добиться полной реканализации опухоли и выполнить

отсроченное вмешательство через 3–4 суток, у 19 пациентов (42,2%) реканализация опухоли носила частичный характер и оперативное вмешательство было выполнено через 12–24 часа, неэффективной реканализация была у 15 пациентов (33,3%) – операция была выполнена в экстренном порядке. Таким образом, у 30 пациентов (66,7%) эндоскопическая реканализация опухоли позволила выполнить отсроченные вмешательства после комплексной предоперационной подготовки.

Выполнялись оперативные вмешательства, завершаемые формированием первичного анастомоза или формированием толстокишечной стомы.

В исследуемой группе характер оперативных вмешательств был связан с успешностью эндоскопической реканализации.

При проведении эндоскопической реканализации опухоли у 3 пациентов имело место кровотечение, остановленное эндоскопической коагуляцией, у 1 пациента отмечалась перфорация участка толстой кишки, дистальнее места обтурации. Пациенту было выполнено экстренное оперативное вмешательство, тем не менее ввиду подготовки дистальной части кишки перед проведением эндоскопической реканализации загрязнение брюшной полости было минимальным.

В послеоперационном периоде осложнения наблюдались у 5 пациентов (11,1%) в исследуемой группе и у 13 пациентов (27,2%) в контрольной группе ($p < 0,05$). Летальных исходов было 4 (8,9%) в исследуемой группе и 12 (25%) в группе контроля ($p < 0,05$).

Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют о том, что пациенты с левосторонним колоректальным раком, осложненным толстокишечной непроходимостью, как правило, являются лицами пожилого возраста. Возраст пациентов имеет большое значение в выборе оптимальной хирургической тактики, ограничиваемой у больных пожилого возраста наличием сопутствующей патологии. На фоне острой толстокишечной непроходимости, как правило, происходит декомпенсация хронических заболеваний. Во многом с этим фактором связаны неблагоприятные результаты экстренных вмешательств, выполняемых без предоперационной подготовки [7].

Более 60% пациентов госпитализированы позднее 24 часов с момента начала заболевания, что приводит как к большей выраженности проявлений кишечной непроходимости, так и ухудшению общего состояния пациентов.

В связи с высоким риском операций, выполненных на высоте острой толстокишечной непроходимости, единственным подходом к лечению таких пациентов длительное время являлось выполнение многоэтапных операций. В настоящее время широко обсуждаются методики, позволяющие выполнить одномоментное вмешательство. Среди них интраоперационный лаваж, установка самораскрывающихся стентов и эндоскопическая декомпрессия толстой кишки [6, 9].

В нашем исследовании при проведении эндоскопической реканализации опухоли у 30 пациентов (66,7%) уда-

лось добиться полной или частичной декомпрессии проксимальных отделов толстой кишки, что позволило избежать выполнения экстренных операций и произвести отсроченные хирургические вмешательства. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы так, по данным A. Fischer et al., в результате проведения эндоскопической декомпрессии у 73% пациентов удалось выполнить отсроченные вмешательства [8]. Имеются данные о том, что при проведении процедуры под дополнительным рентгенологическим контролем эффективность декомпрессии достигает 94% [11]

В исследуемой группе у 29 пациентов (64,5%) оперативные вмешательства завершались формированием первичного анастомоза, в то время как в контрольной группе ни в одном случае первичный анастомоз не формировался – все операции завершались формированием колостомы ($p < 0,05$). Наличие колостомы требует повторного хирургического вмешательства и ухудшает качество жизни пациентов [10]. Возможность формирования первичного анастомоза была связана со степенью реканализации опухоли и, таким образом, со сроками предоперационной подготовки. При возможности резекции толстой кишки у всех пациентов, у которых была достигнута полная реканализация, оперативное вмешательство завершалось формированием анастомоза. При частичной реканализации из 18 пациентов, у которых была выполнена резекция толстой кишки, первичный анастомоз был сформирован лишь у 13 пациентов, в 5 случаях операция завершалась формированием колостомы. Одним из важнейших факторов, влияющих на заживление анастомоза, является состояние гемомикроциркуляторного русла стенки кишки. Завершение отсроченных операций первичным анастомозом возможно в связи с наличием периода декомпрессии толстой кишки перед операцией, в течение которого происходит восстановление состояния микрососудистого русла. Проведенное нами экспериментальное исследование по оценке морфофункционального состояния стенки толстой кишки в условиях толстокишечной непроходимости показало, что восстановление морфометрических характеристик сосудов гемомикроциркуляторного русла происходит к 5–7-м суткам после устранения кишечной непроходимости [3].

В исследуемой группе наблюдалось меньше послеоперационных осложнений по сравнению с контрольной группой – 5 пациентов (11,1%) и 13 пациентов (27,2%) соответственно ($p < 0,05$). Также ниже было количество летальных исходов – 4 (8,9%) в исследуемой группе по сравнению с 12 (25%) в группе контроля ($p < 0,05$). Снижение летальности и количества осложнений, вероятно, связано с отсроченным характером вмешательств. В этом случае возможно проведение предоперационной подготовки, коррекции сопутствующей патологии, а также за счет декомпрессии происходит улучшение состояния стенки толстой кишки. Полученные данные согласуются с данными литературы о предпочтительности выполнения отсроченных вмешательств [11].

Осложнения эндоскопической реканализации наблюдались у 4 пациентов, в одном случае потребовалась экстренная операция в связи с перфорацией толстой кишки. Частота осложнений сопоставима с литературными данными: в исследовании M. Xu et al. эндоскопическая декомпрессия проводилась 46 пациентам, в одном случае произошла перфорация толстой кишки, потребовавшая оперативного вмешательства [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение эндоскопической реканализации позволило в 64,5% случаев завершить операцию формированием первичного анастомоза, а также статистически достоверно снизить послеоперационную летальность и количество послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев, С. А. Первично-радикальные оперативные вмешательства при острой непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза у больных пожилого и старческого возраста / С. А. Алиев // Хирургия. – 2001. – № 8. – С. 44–51.
2. Брискин, Б. С. Обтурационная непроходимость при раке ободочной кишки / Б. С. Брискин [и др.] // Хирургия. – 1999. – № 5. – С. 37–40.
3. Гайворонский, И. В. Сравнительная характеристика морфометрических параметров сосудов микроциркуляторного русла толстой кишки крысы в норме и при толстокишечной непроходимости / И. В. Гайворонский, А. С. Петров, Е. А. Дергачева // Вестник Рос. Военно-мед. акад. – 2011. – Т. 34. – № 2. – С. 154–159.
4. Ермолов, А. С. Выбор метода хирургического лечения обтурационной непроходимости при опухолях ободочной кишки / А. С. Ермолов, Э. П. Рудин, Д. Д. Оюн // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 4–7.
5. Тотиков, В. З. Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки / В. З. Тотиков, А. К. Хестанов, К. Э. Зураев // Хирургия. – 2001. – № 8. – С. 51–54.
6. Baron, T. Colorectal stents / T. Baron // Techniques in Gastrointestinal Endoscopy. – 2003. – Vol. 5. – № 4. – P. 182–190.
7. Caiazzo, P. Obstructing colon cancer—what's the surgical strategy? / P. Caiazzo [et al.] // Annali italiani di chirurgia. – 2004. – Vol. 75. – № 4. – P. 455–460.
8. Fischer, A. Transanal endoscopic tube decompression of acute colonic obstruction: experience with 51 cases / A. Fischer [et al.] // Surgical endoscopy. – 2008. – Vol. 22. – № 3. – P. 683–688.
9. Hennekine-Mucci, S. Management of obstructed left colon carcinoma / S. Hennekine-Mucci [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2007. – Vol. 54. – № 76. – P. 1098–1101.
10. Pearce, N. W. Timing and method of reversal of Hartmann's procedure / N. W. Pearce, S. D. Scott, S. J. Karran // British Journal of Surgery. – 1992. – Vol. 79. – № 8. – P. 839–841.
11. Tanaka, A. Endoscopic transanal decompression with a drainage tube for acute colonic obstruction: clinical aspects of preoperative treatment / A. Tanaka [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2001. – Vol. 44. – № 3. – P. 418–422.
12. Xu, M. Endoscopic decompression using a transanal drainage tube for acute obstruction of the rectum and left colon as a bridge to curative surgery / M. Xu [et al.] // Colorectal Dis. – 2009. – Vol. 11. – № 4. – P. 405–409.

РЕЗЮМЕ

А. С. Петров, Г. И. Синенченко, С. Ю. Дворецкий, И. В. Гайворонский

Современные подходы к лечению больных с острой опухолевой толстокишечной непроходимостью

Проведен анализ результатов лечения 93 пациентов, оперированных по поводу острой опухолевой толстокишечной непроходимости. Оценены возможности использования эндоскопической реканализации опухоли для временного устранения непроходимости и выполнения отсроченной операции. Показано, что у 30 из 45 пациентов (66,7%) эндоскопическая реканализация опухоли позволила выполнить отсроченные вмешательства после комплексной предоперационной подготовки. В группе пациентов, которым выполнялась эндоскопическая реканализация, в 64,5% случаев операции завершались формированием первичного анастомоза. Выявлено достоверное снижение летальности с 25 до 8,9% и частоты развития осложнений с 27,2 до 11,1% при использовании эндоскопической реканализации опухоли.

Ключевые слова: эндоскопическая реканализация опухоли, острая опухолевая толстокишечная непроходимость, первичный анастомоз.

SUMMARY

A. S. Petrov, G. I. Sinenchenko, S. U. Dvoretzkiy, I. V. Gayvoronskiy

Modern approach to treatment of patients with acute colon obstruction caused by a tumor

The results of treatment of 93 patients operated on for acute colon obstruction caused by a tumor were analyzed. The ways of using endoscopic tumor recanalization for temporal relief of obstruction and for performance of the delayed surgery were estimated. Endoscopic recanalization allowed to perform delayed surgeries after preoperative treatment in 30 out of 45 patients (66.7%). In 64.5% of the patients who had undergone endoscopic recanalization the surgeries were followed by primary anastomosis formation. Endoscopic recanalization of the tumor resulted in statistically significant decrease of mortality from 25% to 8.9% and morbidity from 27.2% to 11.1%.

Key words: endoscopic tumor recanalization, acute colon obstruction caused by a tumor, primary anastomosis.

© Д. А. Петровский, 2012 г.
УДК 618.19-08-06

Д. А. Петровский

ВЫЯВЛЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ АУГМЕНТАЦИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Ярославская областная клиническая онкологическая больница

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение рака молочной железы насчитывает многовековую историю. В своем развитии оно прошло от местного иссечения опухоли до органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций [1]. В последнее годы увеличилось число больных с ранними стадиями рака молочной железы; создана эффективная комбинация оперативного вмешательства с лучевым и химиогормональным воздействием; пересмотрены клинико-биологические концепции течения опухолевого процесса; усовершенствованы методы инструментальной диагностики. Поэтому наметились новые подходы к лечению рака молочной железы, связанные с уменьшением объема оперативного вмешательства без нарушения радикализма лечения. Появились функционально-щадящие мастэктомии органосохраняющие операции. К функционально-щадящим операциям относятся модифицированная мастэктомия по Пейти, Диссону (1948) с сохранением большой грудной мышцы, по Маддену (1973) с сохранением большой и малой грудных мышц, мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией, простая мастэктомия и органосохраняющие операции. К органосохраняющим операциям относятся секторальная

резекция молочной железы; секторальная резекция молочной железы с подмышечной или парастеральной лимфаденэктомией; секторальная резекция молочной железы с удалением фасции большой грудной мышцы и удалением подключичных, подмышечных и подлопаточных лимфатических узлов; субтотальная резекция молочной железы: удаление от 75 до 90% ткани железы с лимфатическими узлами подмышечной, подключичной и подлопаточной областей с сохранением сосково-ареолярного комплекса и переходной складки [2]. Органосохраняющие операции дополнялись, как правило, лучевой или химиотерапией. В последнее десятилетие углубленное изучение биологических свойств опухоли и внедрение эффективных методов лучевой и химиогормональной терапии позволили широко применять органосохраняющее лечение не только при локализованных, но и при местно-распространенных формах рака молочной железы. Анализ данных литературы показывает, что в основе выбора органосохраняющих операций лежит много факторов и, прежде всего, степень распространенности или стадия опухолевого процесса и стремление избежать функциональных и косметических нарушений. В то же время не всегда достаточно полно учитываются такие важные прогностические факторы, как биологические характеристики опухоли (тип и темп ее роста, мультицентричность, степень пролиферативной активности и злокачественности, состояние гормонального статуса и иммунологической защиты), которые могут быть использованы как критерии отбора больных для подобных операций [3–5]. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о том, каким должен быть объем удаляемых тканей при выполнении радикальной резекции и экономных операциях, в какой степени это должно зависеть от размеров и локализации первичного опухолевого узла, в каких случаях и в каком объеме необходимо выполнять лимфодиссекцию, чтобы не ухудшить прогноз жизни боль-

ных, не повышать риск послеоперационных осложнений и в то же время обеспечить высокое качество жизни больной, а также получить достоверную информацию о состоянии лимфатического барьера [6]. Кроме того, так как молочная железа – парный орган, удаление части пораженной опухолью молочной железы ведет к асимметрии тела пациентки, развитию стойких психосоциальных нарушений. Также существует большая группа пациенток, которым по поводу доброкачественных опухолей молочной железы выполняются обширные секторальные резекции, что также ведет к асимметрии тела пациентки. В последние годы появилось множество качественных силиконовых имплантатов, которые возможно использовать для коррекции асимметрии молочных желез у пациенток. Все эти положения и стали отправными в исследовании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу работы составили клинические наблюдения за 130 больными с опухолями молочной железы, находящимися на лечении в хирургических стационарах Ярославской области в период с 1998 по 2011 гг. Все больные оперированы. Возраст больных колебался от 15 до 56 лет. Средний возраст составил $25,1 \pm 12,2$ года. Пациенткам с целью реконструкции или коррекции объема молочной железы выполняли операции с использованием силиконовых эндопротезов. Всего сделано: подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией лоскутом ПМС и эндопротезом/имплантом и аугментацией контрлатеральной молочной железы – 24; радикальная субтотальная резекция молочной железы с одномоментной аугментацией обеих молочных желез – 27; подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией лоскутом из зубчатых и большой грудной мышц и эндопротезом, с одномоментной аугментацией контрлатеральной молочной железы – 8; секторальная резекция молочных желез с одномоментной аугментацией обеих молочных желез – 71.

Соотношение гистологической структуры опухоли и количества пациенток представлено в таблице.

Для реконструкции молочной железы или коррекции объема молочной железы использовали или силиконовые имплантаты у 110 пациенток, или имплантаты с изменяемым объемом – 15 случаев, или тканевые эспандеры с последующей заменой на силиконовые имплантаты – 5 случаев.

Главным критерием для оценки полученного результата мы считали эстетическое результат операции. Оценка эстетического результата операции проводилась паци-

енткой и врачом, через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Пациентки группировались по оценкам при наличии 2-х, и более критериев. Решающее мнение оставалось за пациенткой.

Критерии эстетической оценки операций пациенткой: неудовлетворительно – более 30% асимметрии размеров и положения молочных желез и САК или отсутствие одной из желез; грубые, явно видимые послеоперационные рубцы; грубые, мешающие нарушения эстетики женского тела; удовлетворительно – асимметрия до 30% размеров и положения молочных желез и САК; видимые и трудно скрывающиеся послеоперационные рубцы; стойкие, но не мешающие нарушения эстетики женского тела; отлично – полная симметрия размеров и положения молочных желез и САК; невидимые и легко скрывающиеся послеоперационные рубцы; гармония эстетики женского тела.

Критерии эстетической оценки операций врачом: неудовлетворительно – более 30% асимметрии размеров и положения молочных желез и САК или отсутствие одной из желез; грубые, явно видимые послеоперационные рубцы; незапланированный птоз III степени; капсулярная контрактура III–IV по Беккер; грубые, мешающие нарушения эстетики женского тела; удовлетворительно – асимметрия до 30% размеров и положения молочных желез и САК; видимые и трудно скрывающиеся послеоперационные рубцы; незапланированный птоз II степени; капсулярная контрактура II–III по Беккер; стойкие, но не мешающие нарушения эстетики женского тела; отлично – полная симметрия размеров и положения молочных желез и САК; отсутствие незапланированного птоза; капсулярная контрактура 1–2 по Беккер; невидимые и легко скрывающиеся послеоперационные рубцы; гармония эстетики женского тела. Полученные результаты сводились вместе и устанавливалась окончательная оценка.

Для оценки капсулярной контрактуры использовали критерии Беккера: I ст. – молочная железа мягкая на ощупь, внешне не отличается от здоровой, это вариант нормы у всех оперированных женщин; II ст. – молочная железа на ощупь тверже, чем здоровая, имплантат можно пропальпировать, но еще не имеет видимой деформации; III ст. – молочная железа становится твердой на ощупь, имплантат хорошо пальпируется, виден его контур или имеется деформация грудной железы; IV ст. – молочная железа очень твердая, ригидная, незластичная, болезненная и холодная при пальпации, видна ее значительная деформация.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Самым невыясненным моментом в рентгенологическом обследовании больных после реконструктивно-пластических операций с использованием имплантата является клиническая трактовка избыточной складчатости и толщины капсулы вокруг протеза. Правильная оценка этих параметров может существенно повлиять на тактику ведения пациентки. Для оценки этих параметров провели измерение толщины капсулы вокруг имплантата пос-

Данные гистологического исследования опухоли

Гистологический результат	Количество
Фиброаденома	53
Листовидная фиброаденома	7
Солитарные кисты больших размеров	11
Карцинома <i>in situ</i>	8
Дольковый или протоковый рак	48
Медулярный рак	2
Тубулярный рак	1

ле различных видов операций в течение длительного периода времени, вывели среднюю величину толщины капсулы в зависимости от срока после операции. Также провели сравнение выявленной при складчатости капсулы вокруг имплантата и ее толщины, с выявленными клиническими проявлениями капсулярной контрактуры. В результате удалось получить корреляцию толщины капсулы с клиническими проявлениями капсулярной контрактуры по Беккер: I ст. по Беккер – 1–2 мм/3–4 мм; II ст. по Беккер – 2–3 мм/4–6 мм; III ст. по Беккер – 3–5 мм/более 6 мм; IV ст. по Беккер – более 5 мм/более 8 мм (эстетическая аугментация/реконструкция молочной железы). Полученная закономерность позволяет прогнозировать вероятность появления капсулярной контрактуры у пациенток после операций с использованием имплантатов. Выявлено I ст. капсулярной контрактуры по Беккер – у 98 пациенток, II ст. по Беккер – в 11 случаях; III ст. по Беккер – у 17, IV ст. по Беккер у 4 пациенток. Также нами было установлено, что появление избыточной (более 20% от общей площади капсулы) складчатости капсулы свидетельствует о формировании капсулярной контрактуры III ст. по Беккер. Отмечено, у пациенток после реконструкции молочной железы при толщине капсулы более 7 мм можно прогнозировать формирование капсулярной контрактуры IV степени.

В результате оценки по предложенной методике эстетических результатов получены отличные результаты у 106 больных, удовлетворительные – у 18 и неудовлетворительные – у 4 пациенток. У 4 пациенток при развитии капсулярной контрактуры IV ст. по Беккер имплантат был удален. 2 пациенткам после стихания воспалительного процесса была выполнена повторная операция по аугментации (с удовлетворительным эстетическим и функциональным результатом), 2 пациентки от установки имплантата вновь отказались.

ВЫВОДЫ

Применение силиконовых имплантатов в хирургической коррекции объема молочной железы после удаления злокачественных или доброкачественных новообразований ведет к значительному увеличению количества отличных эстетических результатов у больных после онкологических операций. Предложенная методика корреляции толщины и избыточной складчатости капсулы вокруг имплантата позволяет прогнозировать появление признаков капсулярной контрактуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов, М. И. Стандарты лечения больных первичным раком молочной железы / М. И. Давыдов, В. П. Летагин. — М., 2003.
2. Пак, Д. Д. Реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы / Д. Д. Пак, Е. А. Рассказова. — М., 2011. 247 с.
3. Семглазов, В. Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы. Практическая онкология / В. Ф. Семглазов. — СПб., 2004. — С. 63-73.
4. Семглазов, В. Ф. Органосохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы: мед. указ. / В. Ф. Семглазов, С. В. Канаев. — СПб., 2001.
5. Тюляндин, С. А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. Практическая онкология / С. А. Тюляндин. — СПб., 2004. — С. 73-85.
6. Трапезников, Н. Н. Лечение опухолей молочной железы / Н. Н. Трапезников, В. П. Летагин, Д. А. Алиев. — М.: Медицина, 1989. — 176 с.

РЕЗЮМЕ

Д. А. Петровский

Выявление осложнений после терапевтической аугментации молочных желез

Развитие современных методов лечения новообразований молочной железы позволило перейти от традиционных хирургических методик к методам терапевтической маммопластики, позволяющим одновременно с удалением опухоли из молочной железы улучшить эстетику молочных желез. Использование силиконовых имплантатов для коррекции объема молочных желез улучшает эстетическое качество операций. Проведена оценка клинических признаков капсулярной контрактуры в зависимости от толщины и площади складок капсулы вокруг имплантата. Полученные результаты позволяют использовать эти данные для прогнозирования развития капсулярной контрактуры.

Ключевые слова: молочная железа, реконструктивно-пластическая хирургия.

SUMMARY

D. A. Petrovsky

Detection of complications after breast therapeutic augmentation

Development of modern methods of treatment of neoplasms of the breast allowed the doctors to move from traditional surgical methods to the methods of therapeutic mammoplasty with simultaneous removal of the tumor from the breast and improvement of the mammary gland aesthetics. Clinical signs of the breast fibrosis and its dependence on the thickness and the area of the capsule folds around the imolants were evaluated.

Key words: breast, reconstructive-plastic surgery.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.441-089:616.447]-073.524

И. В. Слепцов, Р. А. Черников,
А. Н. Бубнов, Ю. Н. Федотов,
В. А. Макарьин, А. А. Есипова

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Санкт-Петербургский государственный университет; Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава

В настоящее время объем операций на щитовидной железе значительно расширился: стандартными операциями являются гемитиреоидэктомия и тиреоидэктомия, дополняемая различными видами шейных лимфодиссекций (центральной, боковой). В этой связи возросло значение методов профилактики операционных осложнений, в первую очередь, методов профилактики развития послеоперационного гипопаратиреоза, связанного с удалением или нарушением кровоснабжения околощитовидных желез. Интраоперационная визуализация околощитовидных желез позволяет предотвратить их удаление и является необходимым этапом операции, от качества проведения которого во многом зависит итоговый результат лечения пациента.

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности использования интраоперационной фотодинамической визуализации околощитовидных желез при проведении операций на щитовидной железе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Северо-Западного регионального эндокринологического центра (подразделение ФГУ «СЗОМЦ Росздрава»). Изучены результаты лечения 240 пациентов с объемными образованиями щитовидной железы, перенесшими оперативное вмешательство. В группу исследования включались пациенты

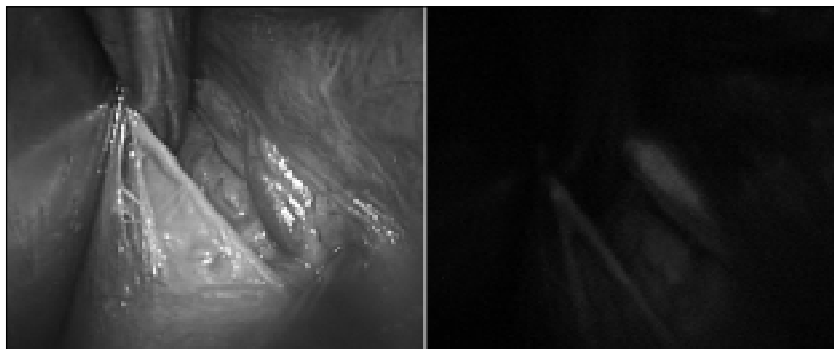


Рис. 2. Визуализация околощитовидной железы в лучах обычного и поляризованного света

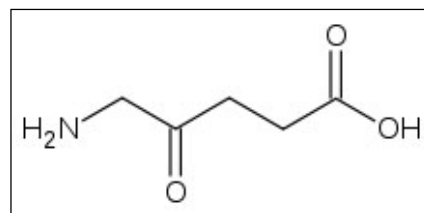


Рис. 1. Химическое строение 5-аминолевулиновой кислоты

с одиночными узловыми образованиями щитовидной железы, при тонкоигольной биопсии которых было получено заключение «фолликулярная опухоль». Размер узлов щитовидной железы у пациентов не превышал 40 мм, объем щитовидной железы составлял менее 25 мл. Пациенты были разделены на две группы. В первой группе (120 пациентов) пациентам проводилось видеоассистированное оперативное вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии с интраоперационной визуализацией возвратного гортанного нерва и интраоперационной фотодинамической визуализацией околощитовидных желез. С целью визуализации околощитовидных желез пациенты получали перорально за 2, 3, 4 часа до операции 5-аминолевулиновую кислоту (5-АЛК) в дозе 20 мг/кг в виде водного раствора (рис. 1). Во время операции операционное поле освещали поляризованным синим светом с помощью установки Karl Storz D-Light C. Возникающее при этом свечение околощитовидных желез фиксировали с помощью эндоскопа с системой фильтров диаметром 5 мм, видеокамеры. Во время операции оценивали количество выявленных околощитовидных желез, интенсивность их флюоресценции, интенсивность флюоресценции ткани щитовидной железы и окружающих ее анатомических образований.

Во второй группе (120 пациентов) проводилась гемитиреоидэктомия с интраоперационной визуализацией возвратного нерва и околощитовидных желез без использования фотодинамической диагностики. В послеоперационном периоде проводили мониторинг уровня печеночных трансаминаз, билирубина, паратгормона, ионизированного кальция, показателей клинического анализа крови, общего анализа мочи на 1-е и 2-е, 30-е сутки после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использование 5-АЛК приводило к появлению розового свечения околощитовидных желез во время их освещения поляризованным синим светом (рис. 2), что облегчало поиск желез во время операции и позволяло точно их выделить с сохранением кровоснабжения (рис. 3). В группе с использованием 5-АЛК две околощитовидные железы на стороне операции были ви-

зуализированы у 94 пациентов, 1 – у 20 пациентов, у 6 пациентов визуализировать околощитовидные железы не удалось в связи с выраженностью жировой клетчатки в паратрахеальной зоне. В группе без использования 5-АЛК две околощитовидные железы были визуализированы у 88 пациентов, 1 – у 30 пациентов, у 2 пациентов околощитовидные железы не были визуализированы.

Свечения окружающих щитовидную железу анатомических образований (возвратного нерва, мышц, жировой клетчатки, сосудов) выявлено не было. Отмечено интенсивное розовое свечение в лучах поляризованного света опухолевых образований щитовидной железы, при этом различий в интенсивности свечения между фолликулярными аденомами и фолликулярными карциномами отмечено не было. Узлы щитовидной железы неопухолевой природы, имеющие коллоидное строение, способности к флюоресценции не проявляли.

Достоверных различий в длительности оперативного вмешательства и количестве визуализированных околощитовидных желез между двумя группами выявлено не было, несмотря на то, что в первой группе проводилось видеоассистированное вмешательство через операционный доступ малого размера (1,5–2 см). Данный вид оперативного вмешательства отличается повышенной технической сложностью и большей длительностью по сравнению с традиционным, однако быстрая визуализация околощитовидных желез с использованием фотодина-

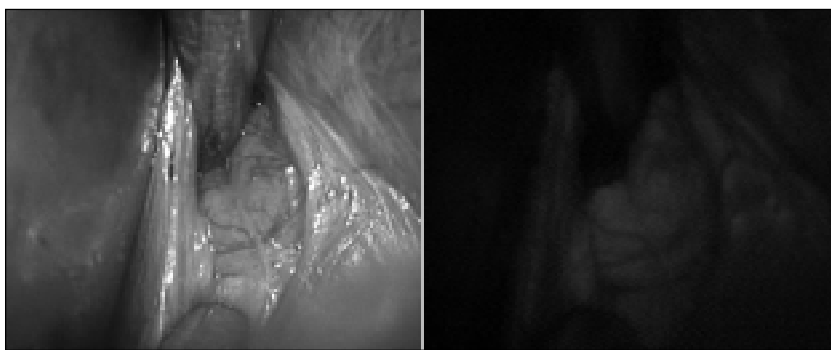


Рис. 3. Завершающий этап мобилизации околощитовидной железы

мической методики позволяла проводить видеоассистированное вмешательство в более короткие сроки.

В послеоперационном периоде у всех пациентов уровень ионизированного кальция и паратгормона сохранялся в пределах нормы. Уровень печеночных трансаминаз и билирубина сохранялся в пределах нормы у всех пациентов второй группы, в первой группе в 1 случае было зафиксировано транзиторное повышение уровня трансаминаз печени на 2-й день после операции с нормализацией их уровня к 14-м суткам. Показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи достоверно в обеих группах не различались.

ВЫВОДЫ

Применение 5-АЛК позволяет обеспечить дополнительную возможность визуализации околощитовидных желез во время видеоассистированных операций по поводу фолликулярных опухолей щитовидной железы.

© Е. О. Бочарова, 2012 г.
УДК 616.31-089.23:414.5

Е. О. Бочарова

ПРИМЕНЕНИЕ АРТИКУЛЯТОРОВ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Артикулятор – прибор, имитирующий, в определенной степени, движения нижней челюсти. Указанные приборы применяются для изучения артикуляционных взаимоотношений диагностических моделей челюстей, формирования искусственных зубных рядов частичных и полных съемных протезов, а также для моделирования жевательной поверхности вкладок, коронок и мостовидных протезов.

Целью работы явился анализ имеющихся в специальной литературе сведений об артикуляторах, применяемых в клинике ортопедической стоматологии и зуботехнических лабораториях.

Материалами работы явились данные по изучаемой проблеме, представленные в отечественной и зарубежной специальной литературе.

Анализ данных специальной литературы показал, что артикуляторы можно разделить на несколько типов: простые шарнирные артикуляторы, анатомические («артикуляторы среднего измерения») и универсальные (индивидуальные) артикуляторы.

Простые шарнирные артикуляторы, они же окклода-торы, воспроизводят лишь вертикальные движения нижней челюсти, что соответствует открыванию и закрыванию рта.

В основу конструкции анатомических артикуляторов положены средние показатели углов суставных и резцовых путей. Модели, укрепленные в таких артикуляторах, могут воспроизводить передне-задние, боковые и верти-

кальные движения нижней челюсти. Следует отметить, что недостатком артикуляторов со средней установкой является их стандартность.

Универсальные (индивидуальные) приборы снабжаются лицевой дугой, с помощью которой регистрируются вышеуказанные биомеханические параметры каждого пациента. Лицевая дуга представляет собой приспособление, которое позволяет определить вышеуказанные показатели у обследуемого и перенести их на соответствующие шкалы артикулятора. Следует отметить, что при

создании современных частичных и полных съемных протезов, а также встречных несъемных конструкций необходимо использовать универсальные артикуляторы.

Проведенный анализ специальной литературы показал, что использование артикуляторов позволяет значительно повысить эффективность и качество ортопедического лечения. При этом при выборе типа артикулятора необходимо руководствоваться характером патологии жевательно-речевого аппарата и типом конструкции протеза, показанной пациенту.

© Е. О. Марусова, 2012 г.
УДК 616.33-006.6-005.1-089

Е. О. Марусова

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА, ОСЛОЖНЕННОМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Кафедра хирургии Санкт-Петербургского государственного университета имени М. В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка – одно из самых распространенных злокачественных новообразований. Нередко первыми проявлениями заболевания являются осложнения, требующие хирургического вмешательства. Больные с осложненным течением рака желудка нередко поступают в стационар в крайне тяжелом состоянии, что значительно ухудшает прогноз при выполнении радикального хирургического вмешательства, либо полностью исключает возможность его выполнения. Стандарты лечения в хирургических стационарах общего профиля разработаны для пациентов с экстренной хирургической патологией, при этом в них не всегда учитываются особенности ведения больных с онкологическим заболеванием. Поэтому изучение возможностей диагностики и лечения больных с осложненным течением рака желудка в условиях многопрофильного стационара является актуальной проблемой экстренной абдоминальной хирургии.

Цель: разработка лечебно-диагностической тактики лечения больных с неметастатическим раком желудка, осложненным кровотечением, в условиях многопрофильного стационара.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 1997 по 2007 гг. в Елизаветинской больнице Санкт-Петербурга было выполнено 53 операции по поводу неметастатического рака желудка, осложненного

кровотечением. У части больных кровотечение сочеталось с субкомпенсированным стенозом выходного отдела желудка (7), перфорацией опухоли (3), и у одного больного было сочетание трех осложнений. Мультицентрический рак желудка и сигмовидной кишки выявлен у 1 пациента, и еще в 1 наблюдении отмечено сочетание рака желудка и прямой кишки. У 3 больных диагностирован рак культи желудка. Среди больных мужчин (37) было почти в 2 раза больше, чем женщин (16). Средний возраст составил 66,5 года (45–87 лет). По стадиям больные распределились следующим образом: 14 (26,4%) больных имели I–II стадию, у 31 (58,5%) была III стадия, у 8 (15,1%) больных – IV стадия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Такое осложнение рака желудка, как кровотечение, не обязательно свидетельствует о запущенной стадии заболевания и неоперабельности больного. Так, в данном наблюдении 45 больных (84,9%) имели I–III стадию заболевания, при которой возможно выполнение радикальной операции.

Объем и порядок операции зависели от характера развившегося осложнения, общего состояния больного, сопутствующих заболеваний и квалификации операционной бригады. Больным были выполнены оперативные вмешательства: субтотальная резекция желудка (21), гастрэктомия (18), экстирпация культи желудка (3), резекция 2/3 желудка (6), резекция кардии с абдоминальным отделом пищевода (1), симптоматические операции (3). При этом в экстренном порядке оперирован 21 больной, в срочном – 32 больных.

Клиническая картина осложненного рака желудка практически не отличается от той, которая встречается при осложнениях язвенной болезни желудка. Следует отметить, что при срочных операциях в большинстве случаев (90,6%) диагноз рака желудка был известен до начала операции (по данным фиброгастроскопии). При экстренных вмешательствах диагноз был поставлен до операции только 7 (33,3%) больным, а в 4 (19,1%) случаях рак желудка не был заподозрен также и при лапаротомии – интраоперационно был поставлен диагноз осложненной язвы же-

желудка. Это отразилось на объеме операции. Так, при экстренных вмешательствах у 4 (19,1%) больных были выполнены симптоматические операции, а у 8 (38,1%) больных объем резекции не соответствовал основному заболеванию. Адекватный объем лимфодиссекции (D2) был выполнен только двум больным (9,5%). Только в 6 (28,6%) случаях экстренных операций не было выявлено опухолевых клеток по краю резекции.

При срочных операциях не было выполнено ни одной симптоматической операции, все операции были радикальными или носили циторедуктивный характер. Объем лимфодиссекции у большинства больных был D1, двум больным была выполнена стандартная радикальная лимфодиссекция (D2). При этом в 22 (71,0%) случаях опухолевых клеток по линии резекции не было выявлено. Таким образом, при срочных вмешательствах доля больных, у которых не было обнаружено опухолевых клеток по краю резекции, значительно больше ($p < 0,05$), чем при экстренных операциях. Эти данные свидетельствуют о том, что предпочтительнее оперировать больных с кровотечением из рака желудка в срочном порядке.

Общая летальность составляет 32,1%. В 5 случаях причиной смерти явилась несостоятельность анастомоза с развитием перитонита (4) и эмпиемы плевры (1). Во

всех остальных случаях (12) летальный исход не связан с осложнениями со стороны раны. Летальность при экстренных операциях (38,1%) статистически значимо не отличается от летальности при срочных (28,1%).

Наблюдается определенная зависимость непосредственных результатов операции от возраста больного: чем старше больной, тем больше вероятность неблагоприятного исхода. Так, в группе больных младше 60 лет (12) смертельных исходов нет, среди больных от 61 до 70 лет (23) имеется 39,0% смертельных исходов, среди больных старше 71 года (16) – 50,0%.

ВЫВОДЫ

1. Кровотечение из рака желудка не обязательно свидетельствует о запущенной стадии заболевания и неоперабельности больного.

2. Во всех случаях осложненного течения рака желудка необходимо четко определить показания к выполнению экстренного вмешательства, так как радикальность срочных вмешательств значительно выше.

3. Возраст – один из прогностически значимых факторов непосредственных результатов операций при метастатическом раке желудка, осложненном кровотечением.

© С. Н. Тульцева, 2012 г.
УДК 617.735-005.6-005.98-08:612.12

С. Н. Тульцева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ТКАНЕВОГО АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ведется активный поиск патогенетически обоснованных способов лечения окклюзий вен сетчатки. Особой проблемой являются случаи ретинальных окклюзий с длительно существующим макулярным отеком сетчатки, обусловленным витреоретинальной тракцией.

В патогенезе макулярного отека многих сосудистых заболеваний сетчатки (диабетическая ретинопатия, окклюзии вен сетчатки, возрастная макулярная дегенерация сетчатки) большую роль играет витреоретинальное взаимоотношение. Патологический витреомакулярный интер-

фейс, по мнению ряда авторов, поддерживает хроническое асептическое воспаление в макулярной области, препятствует нормальной диффузии кислорода. Также патологический витреоретинальный контакт обеспечивает увеличение концентрации проангиогенных цитокинов в преретинальном пространстве, увеличивая риск развития неоваскулярных осложнений, и является одной из главных причин хронизации макулярного отека.

Фармакологический витреолизис является новым, многообещающим направлением в витреоретинальной хирургии и, в конечном счете, может являться профилактикой осложнений, связанных с перенесенной окклюзией вен сетчатки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова разработан и внедрен в клиническую практику современный хирургический способ лечения венозной окклюзии сетчатки. Метод заключается в выполнении интравитреальной инъекции препарата «АКТИЛИЗЕ» (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена). Препарат вводится в дозе 50 мкг однократно, после местной анестезии, в условиях операционной, по стандартной методике.

Преимуществом метода является достижение быстрого тромболитического эффекта, резорбция интравитреальных кровоизлияний, полное устранение витреоретинального контакта без повреждения ЗГМ и внутренней пограничной мембраны сетчатки.

Показанием к операции служат тромбоз центральной вены (ЦВС) сетчатки и височных ветвей ЦВС давностью от 1 до 12 недель; низкие зрительные функции; наличие выраженного макулярног отека, не поддающегося консервативному лечению; отсутствие отслойки задней гиаллоидной мембраны (ЗГМ) стекловидного тела; наличие частичной отслойки ЗГМ с адгезией или тракцией в области макулы.

Группу наблюдения составили 60 человек с указанной патологией. Всем пациентам, кроме стандартного офтальмологического исследования, до операции и спустя месяц после нее выполнялись оптическая когерентная томография сетчатки, флуоресцентная ангиография глазного дна, фоторегистрация глазного дна. Пациенты были разделены на две группы. Первую составили 26 человек с окклюзией центральной вены сетчатки и ее височных ветвей, протекающей по ишемическому типу. Вторую – 34 пациента с неишемическим типом венозной окклюзии сетчатки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через месяц после интравитреального введения 50 мкг рТАП у 25% больных с неишемическим типом окклюзии вен сетчатки (НИОВС) произошла полная отслойка ЗГМ, аналогичные изменения наблюдались у 28% пациентов с ишемическим типом тромбоза (ИОВС). Это сопровождалось уменьшением толщины сетчатки в макулярной области на 330 ± 150 мкм и улучшением остроты зрения на 0,2–0,3 у больных с НИОВС и на 0,09–0,15 у больных с ИОВС.

На эффективность витреолизиса, производимого с помощью рТАП, отрицательно влияли наличие эпиретинальной мембраны и сопутствующих заболеваний сетчатки; большая площадь витреомакулярной адгезии (более 1500 мкм).

Данный метод лечения окклюзий вен сетчатки является новым, эффективным способом, позволяющим быстро улучшить зрительные функции и в большинстве случаев предупредить развитие неоваскуляризации диска зрительного нерва и сетчатки.

© Коллектив авторов, 2012 г.
УДК 616.248-08.217.24]:575

**Ж. А. Миронова, В. И. Трофимов,
Е. Д. Янчина, М. В. Дубина,
А. С. Улитина**

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ GLN27GLU ГЕНА БЕТА2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА ADRB2 С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кафедра госпитальной терапии, отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

У больных бронхиальной астмой (БА) ответ на противоастматические препараты гетерогенен и может быть связан с генетической детерминированностью в 60–80% случаев. Бета2-агонисты реализуют свой эффект через взаимодействие с бета2-адренорецепторами (β 2-АР), которые играют важную роль в контрактильности дыхательных путей. Стимуляция β 2-АР β 2-агонистами приводит к дилатации дыхательных путей.

На 5-й хромосоме в локусе 5q32-34 расположен ген ADRB2, кодирующий β 2-АР, которые локализованы в гладкомышечных клетках бронхов, клетках эпителия, эндоте-

лия, клетках альвеолярной стенки. β 2-АР присутствуют на нейтрофилах, лимфоцитах, эритроцитах, эозинофилах, тучных клетках и макрофагах. Известно, что ген ADRB2 может содержать около 18 однонуклеотидных замен, две из которых встречаются с высокой частотой и приводят к заменам аминокислот Arg16Gly и Gln27Glu. Полиморфные варианты гена ADRB2 ассоциированы с нарушением проведения регуляторного сигнала в адренореактивной системе, что в итоге может приводить к тяжелому и неконтролируемому течению БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 122 больных БА, которые являлись европеоидами, жителями Северо-Западного региона РФ и не были связаны узами родства. Больные БА с тяжелым течением заболевания (ТБА) составили 55 (45,08%) человек, со среднетяжелым (СБА) – 52 человека (42,62%) и с легким течением (ЛБА) – 15 пациентов (12,30%). Для постановки диагноза БА применялись общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями GINA (2008) и Российского руководства по диагностике, лечению и профилактике БА.

В контрольную группу вошли 103 человека без хронической бронхолегочной патологии, аллергических заболеваний, аутоиммунной и онкологической патологии, с неотягощенной наследственностью в отношении аллергических заболеваний, некурящие.

Молекулярно-генетические методы исследования: геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенольно-хлороформным методом; для идентификации аллельных вариантов Gln27Glu гена ADRB2 использовали амплификацию соответствующего

фрагмента ДНК методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерного пакета программ Statistica 6.0 (производитель *StatSoft Inc.*, США). Критической величиной уровня значимости (p) считали 0,050. Использовали непараметрические методы: критерий Манна–Уитни (сравнение двух независимых выборок), критерий Крускала–Уоллиса (сравнение более чем двух независимых выборок), точный критерий Фишера (сравнение по бинарным признакам в четырехпольных таблицах).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе аллельных вариантов Gln27Glu гена ADRB2 в контрольной группе «дикий» генотип 27GlnGln был выявлен у 30,2 % человек, гетерозиготы составили почти половину обследуемых лиц (49 %), гомозиготами по аллелю 27Glu (генотип 27GluGlu) были 20,8 % человек. Частота аллеля 27Gln была несколько выше частоты аллеля 27Glu (0,547 и 0,453 соответственно) и была сопоставима с усредненными значениями по Европе (0,560).

У больных ТБА частота генотипа 27GlnGlu (37 %) была в 1,5 раза меньше по сравнению с больными СБА (57,4 %), ($p=0,032$) и ЛБА (50,0 %), а также с объединенной выборкой пациентов (СБА + ЛБА) ($p=0,034$). Генотип 27GluGlu

гена ADRB2 не был выявлен ни у одного пациента с ЛБА, в то время как он встречался у 20,8 % обследуемых лиц в группе контроля и у 22,2 % больных ТБА ($p=0,047$). Частота генотипа 27GluGlu гена ADRB2 увеличивалась по мере прогрессирования заболевания и в группе больных ТБА достигала значения, сопоставимого с группой контроля (22,2 и 20,8 % соответственно). У пациентов с ЛБА чаще встречался аллель 27Gln (0,750) по сравнению с группой контроля (0,547) ($p=0,049$).

Таким образом, нами были выявлены различия в распределении аллельных вариантов Gln27Glu гена ADRB2 у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания, что может рассматриваться в качестве маркеров для прогнозирования течения заболевания. Наши данные согласуются с результатами исследования европейской популяции, где также была выявлена ассоциация полиморфных вариантов Gln27Glu гена ADRB2 со степенью тяжести БА. Вероятно, что у больных БА носительство аллельных вариантов Gln27Glu гена ADRB2 ассоциировано с различной степенью недостаточности функции бета-адренергической системы и, в конечном итоге, может приводить к разному течению БА. У здоровых лиц полиморфные варианты гена ADRB2 могут быть ассоциированы не только с гетерогенностью ответа на катехоламины, но и служить одной из причин формирования БА в будущем.

© Фен Линь, Л. А. Алексина, М. М. Соловьев, 2012 г.
УДК 378.180.6:154.2(471+510)

**Фен Линь, Л. А. Алексина,
М. М. Соловьев**

ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТониКИ И ПЕРЕКРЕСТНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЭСТЕТИЧЕСКОГО ВОСПРИЯТИЯ ЛИЦ СТУДЕНТОВ КИТАЯ И РОССИИ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Современный этап развития нашей цивилизации характеризуется глобализацией, суть которой сводится к всемирной экономической, политической и культурной интеграции, мировому разделению труда и миграции населения. Это обязывает изучать проблему межнациональной толерантности, одним из критериев которой является характер эмоционально-эстетического восприятия лица представителей противоположного этноса.

Цель работы – сравнительная характеристика архитектуры лица молодых людей – студентов КНР и РФ, а так-

же Российской Федерации, анализ перекрестной оценочной эмоционально-эстетического восприятия лица представителями этих двух этносов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования: фасные, профильные фотографии в покое и во время улыбки 136 студентов КНР и 180 студентов РФ мужского и женского пола.

Методы исследования:

– фотограмметрия с использованием компьютерной программы «Гармония» (В. Н. Трезубов, О. В. Дмитриева, Р. А. Фадеев, 2007);

– оценка эмоционально-эстетического восприятия лица по методике М. М. Соловьева, Л. А. Алексиной, Фен Линь, А. А. Баиндурашвили;

– корреляционный анализ полученных данных;

– корреляционный и дисперсионный анализ полученных данных с расчетом коэффициента Пирсона, критерия Фишера, а для оценки достоверности различия между средними величинами двух совокупностей – критерия Стьюдента (различия считали достоверным при $p<0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при фотограмметрии анфасных фотографий лица граждан КНР и РФ с использованием

Данные фотограмметрии анфасных фотографий лица граждан КНР и РФ

Цефалометрические параметры	Граждане КНР	Граждане РФ
АНФАС в покое		
Ch dex-Ch sin/Pms	90,00±3,20	90,00±2,00
Kφgo dex-Kφgo sin/Pms	90,00±4,00	90,00±2,00
Kn`-Kme(Pms)/Kzy dex`-Kzy sin` (Ppu)	0,93±0,07	0,94±0,05
Kor dex`-Kor sin` (Ppu)/Kzy dex`-Kzy sin` (Ppu)	0,51±0,04	0,51±0,03
Kor dex`-Kor sin` (Ppu)/Kφgo dex`-Kφgo sin` (Ppu)	0,58±0,04	0,54±0,03
Kφgo dex-Kφgo dex` (Pms)/Kφgo sin` (Pms)-Kφgo sin	0,92±0,14	1,06±0,09
pu dex-pu sin/ch dex`-ch sin(Ppu)	1,45±0,28*	1,24±0,09
aln dex`-aln sin` (Ppu)/Kn`-prn` (Pms)	0,86±0,13	0,83±0,12
АНФАС во время улыбки		
Kgl-inc/Pms	0,00±1,50	0,00±2,00
ch dex-sbls-ch sin	172,10±17,10	170,10±8,10
ch dex-sli-ch sin	158,50±26,7	135,50±6,90
sal dex-sn-sal sin	197,30±35,40*	131,30±10,70
Prp dex/Prp sin	169,50±9,30	171,10±4,90
ph dex`-ph sin` (Ppu)/incl dex`-incl sin`	0,58±0,28*	0,89±0,09
ch dex`-ch sin` (Ppu)/sbls`-sli`	6,58±2,11	6,49±1,85
sal dex`-sal sin` (Ppu)/can dex`-can sin` (Ppu)	0,75±0,06	0,71±0,08

компьютерной программы «Гармония», приведены в таблице. Как видно из этой таблицы, наблюдалось достоверное различие лишь трех цефалометрических показателей анфасного изображения лица: 1) pu dex-pu sin/ch dex`-ch sin(Ppu); 2) sal dex-sn-sal sin; 3) ph dex`-ph sin` (Ppu)/incl dex`-incl sin.

Лица мужчин – граждан КНР – характеризуются по сравнению с лицами граждан РФ увеличением индекса pu dex-pu sin/ch dex`-ch sin(Ppu); снижением индекса Kφgo dex-Kφgo dex` (Pms)/Kφgo sin` (Pms)-Kφgo sin; снижением индекса ch dex`-ch sin` (Ppu)/sbls`-sli` ; снижени-

ем индекса Kn`-Kme(Pms)/Kzy dex`-Kzy sin` (Ppu). Лица женщин – граждан КНР – характеризуются повышением индекса aln dex`-aln sin` (Ppu)/Kn`-prn` (Pms); снижением индекса ch dex`-ch sin` (Ppu)/sbls`-sli` .

Данные изучения корреляционной связи между отдельными цефалометрическими показателями и оценкой эмоционально-эстетического восприятия лица выявили следующее.

У женщин РФ три цефалометрических параметра имели умеренно выраженную корреляционную связь: угол выступления носа; угол наклона нижней челюсти; угол выступления подбородка.

У женщин КНР только один цефалометрический параметр – морфологическая высота нижней части лица – имел умеренно выраженную корреляционную связь с показателем эмоционально-эстетического восприятия лица (показатель корреляции Пирсона, приближающийся к 3).

У мужчин России четыре цефалометрических параметра фасной фотографии лица имели умеренно выраженную корреляционную связь с показателем эмоционально-эстетического восприятия лица, а у мужчин Китая – три параметра.

Два однотипных цефалометрических параметра коррелировали с показателями эстетического восприятия лица у мужчин России и Китая.

По результатам анализа перекрестной оценки эмоционально-эстетического восприятия лица установлено следующее.

Респонденты – граждане КНР – дали более высокую оценку эстетической привлекательности лиц европейского типа, чем респонденты – граждане РФ. В то же время респонденты – граждане РФ – дали более высокую оценку эстетической привлекательности лиц восточного типа – лиц граждан КНР, чем респонденты – граждане КНР.

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки» Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова – официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках» СПбГМУ, является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, иллюстрации, обсуждение результатов, список литературы. Аналогичную структуру имеют и краткие сообщения.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (авторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дискетах, подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (дискета 1,44 МВ или CD) с распечаткой текста на бумаге в **двух экземплярах**. Работы должны быть напечатаны через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 25 мм.

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовок, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ-1-5-68.

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; *микрофотографии* и *рентгенограммы* – на глянцевой бумаге (холодный глянец). Размер фотографий – 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих электронную версию, необходимо представлять ее **в виде отдельного файла в форматах *.tif, *.psx, *.bmp, *.xls** и т. п. на дискетах или CD.

Для оригинальной статьи суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала.

Краткое сообщение (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций – не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

Титульный лист (печатается на отдельной странице) включает ФИО автора (соавторов), место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и подпись автора (соавторов). В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке – среди работ отечественных авторов.

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например, [1]).

Резюме, объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6) **на русском и английском языках**.

РАЗНОЕ

1. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.

2. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

3. Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.

4. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки – через одну неделю.

5. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
6. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

Оформленные в соответствии с настоящими Правилами рукописи следует направлять по адресу:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6/8,
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 234-27-28, 499-68-94
факс: 8(812) 233-45-88
e-mail publisher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru

Главный редактор – академик РАМН, профессор *Н. А. Яцикий*.

Зам. главного редактора – профессор *Э. Э. Звартау*

Отв. секретарь – проф. *Л. А. Алексина*; телефон 499-70-81 (634 местный).

REGULATIONS FOR AUTHORS

The Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU Record), is the official journal of the I.P.Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU). It publishes reports on a broad spectrum of medical and related issues, either fundamental or applied, as well as reviews and tutorials. The general criteria for publication of a manuscript submitted to the IPP-SPSMU Record, is novelty and significance in theoretical and/or practical aspects. High priority is given to a manuscript that had not been published elsewhere other than as an abstract. A usual type of the manuscript is a Regular Article, which incorporates Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, and List of References. The analogous sections should be presented in a Short Communication type of an article. Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles should be agreed with the Editorial Office beforehand unless requested by the Editorial Board itself, or reported on and approved for publication at a regular meeting of the Scientific Board of the IPP-SPSMU.

The Editorial Board assigns manuscripts to two external experts for reviewing. On the basis of the written reviews and the decision of the Editorial Board, a manuscript is to be either accepted or rejected; it can be also sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewers comments.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in such journal issues and contents sequences that are considered optimal for the Journal.

MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9×12 cm) or two composite (14×18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

Title page

The title page bears name(s) of author(s), title of the manuscript, institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

Summary

On a separate sheet summary should be prepared, in 200 words or less, followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

Disk Submission

The disk (1.44 MB) file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

MISCELLANEOUS

1. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.

2. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within two months and two weeks after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.

3. Author and reviewer royalties for papers published and revised in the IPP-SPSMU Record are not provided for.

4. The manuscripts rejected by the IPP-SPSMU Record are not to be returned to the contributors.

Submission Address:

IPP-SPSMU Record
I.P.Pavlov St. Petersburg State Medical University
6/8 Leo Tolstoy Str., 197022,
St. Petersburg, Russian Federation

Tel.: 7(812) 234-27-28 or 7(812) 499-68-94
Fax: 7(812) 233-45-88
E-Mail publisher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru