

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

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

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

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXII · № 2 · 2015

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2015

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –
С. Ф. Багненко – акад. РАН

Зам. главного редактора –
Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.

Зам. главного редактора –
Ю. С. Полушин – чл.-корр. РАН

Ответственный секретарь –
Л. А. Алексина – д. м. н., проф.

Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.
В. Ф. Беженарь – д. м. н., проф.
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.
А. Я. Гриненко – акад. РАН
М. В. Дубина – чл.-корр. РАН
Г. И. Заславский – д. м. н., проф.
М. М. Илькович – д. м. н., проф.
Е. Р. Исаева – д. п. н., проф.
С. А. Карпищенко – 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.
А. А. Потапчук – д. м. н., проф.
С. Н. Пчелина – д. б. н.
О. Н. Резник – д. м. н., проф.
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.
Д. Ю. Семёнов – 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. РАН
Е. В. Шляхто – акад. РАН
А. И. Ярёмченко – д. м. н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАН (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. РАН (Москва)
Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)
А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)
М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)
М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)
В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)
А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)
М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)
Н. А. Яицкий – акад. РАН (Санкт-Петербург)
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.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc,
academician of RAS, professor

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, MD, PhD, DMSc, professor,
corresponding member of RAS

Executive Secretary –

L. A. Aleksina, MD, PhD, DMSc, professor

B. V. Afanasiev – MD, PhD, DMSc, professor

E. R. Barantsevich – MD, PhD, DMSc, professor

V. F. Bezhenar – MD, PhD, DMSc, professor

N. I. Vishniakov – MD, PhD, DMSc, professor

A. Ya. Grinenko – MD, PhD, DMSc, professor

M. V. Dubina – MD, PhD, DMSc, professor,
corresponding member of RAS

G. I. Zaslavsky – MD, PhD, DMSc, professor

M. M. Ilkovich – MD, PhD, DMSc, professor

E. R. Isaeva – MD, PhD, DMSc, professor

S. A. Karpischenko – MD, PhD, DMSc, professor

A. I. Krylova – MD, PhD, DMSc

N. G. Neznanov – MD, PhD, DMSc, professor

N. N. Petrishchev – MD, PhD, DMSc, professor

A. A. Potapchuk – MD, PhD, DMSc, professor

S. N. Pchelina – PhD, DSci

O. N. Reznik – MD, PhD, DMSc, professor

M. G. Rybakova – MD, PhD, DMSc, professor

D. Yu. Semjonov – MD, PhD, DMSc, professor

A. V. Smirnov – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Tez – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Tomson – MD, PhD, DMSc, professor

A. A. Totolian – MD, PhD, DMSc, professor,
corresponding member of RAS

E. V. Shliakhto – MD, PhD, DMSc, professor,
academician RAS

A. I. Yarjomenko – MD, PhD, DMSc, professor

EDITORIAL COUNCIL OF THE JOURNAL «RECORDS»

E. K. Ailamazyan – academician RAS
(St. Petersburg)

S. Kh. Al-Shukri – professor (St. Petersburg)

Yu. S. Astakhov – professor (St. Petersburg)

V. L. Bykov – professor (St. Petersburg)

A. A. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

G. I. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

A. M. Dygai – professor (Tomsk)

N. V. Kornilov – corresponding member of RAS
(St. Petersburg)

M. T. Lytsenko – professor (Blagoveshchensk)

L. V. Potashov – corresponding member of RAS
(St. Petersburg)

M. R. Sapin – academician RAS (Moscow)

V. M. Sedov – professor (St. Petersburg)

S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)

A. A. Scoromets – academician RAS

(St. Petersburg)

M. M. Solovjov – professor (St. Petersburg)

A. S. Tiganov – academician RAS (Moscow)

G. B. Fedosejev – corresponding member of RAS
(St. Petersburg)

I. S. Freidlin – corresponding member of RAS
(St. Petersburg)

N. A. Yaitsky – academician RAS (St. Petersburg)

G. G. Lezhava – professor (Tbilisi)

Jan M. van Ree (Netherlands)

F. De Rosa (Italy)

George E. Woody (USA)

James A. Hoxie (USA)

Ian Frank (USA)

A. Zander (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

С. Г. Ананян, А. В. Закарян, М. В. Гунько, Ш. Р. Гветадзе ПРОФИЛАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С МЕТОДИКОЙ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ МЕЖКОМПАКТНОЙ ОСТЕОТОМИИ	6
--	---

Организация здравоохранения

Е. М. Кутырев, Н. И. Вишняков, О. В. Емельянов, Л. А. Инешина НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СТРУКТУРЫ, ОБЪЕМА И ФИНАНСИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ АМБУЛАТОРНО-КОНСУЛЬТАТИВНОГО ОТДЕЛЕНИЯ МАРИИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ	10
--	----

Оригинальные работы

П. А. Андоскин, А. К. Емельянов, М. А. Николаев, К. А. Сенкевич, В. П. Шилин, А. А. Тимофеева, А. Ф. Якимовский, С. Н. Пчелина ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА ПЛАЗМЫ НА УРОВЕНЬ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА CD45 ⁺ -КЛЕТОК КРОВИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА	14
О. В. Листопад, Е. А. Баженова, В. А. Ионин, О. Д. Беляева, Е. И. Баранова АПЕЛИН И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	17
Д. Л. Бровин, Е. А. Баженова, Р. Э. Попов, О. Д. Беляева, А. В. Березина, Т. Л. Каронова, Н. А. Корельская, Т. Г. Иванова, С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова, О. А. Беркович, Е. В. Шляхто РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗЫ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	20
Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТИМУСЕ В АНАБОЛИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ	23
Е. А. Кожухова, Н. В. Андреева, Т. В. Беляева, В. Д. Иващенко ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: ДИНАМИКА ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ	28
О. С. Напалкова, В. Л. Эмануэль, М. А. Карпенко, С. В. Лапин ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ «DAWN AC» ДЛЯ КОНТРОЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ КЛИНИКИ	32
К. А. Савельева, С. М. Котова, Н. А. Карлова, В. А. Колосков, И. Ю. Матезиус КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ С НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ	35
Г. А. Березовская, В. Л. Эмануэль ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	37
О. Б. Спицына, В. Н. Трезубов, В. В. Трезубов СИСТЕМА ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ	41
О. О. Янушевич, С. Д. Арутюнов, М. М. Антоник СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ОККЛЮЗИИ И ФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА	43

А. С. Арутюнов, С. Д. Арутюнов СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА	45
А. В. Цимбалистов, А. А. Копытов, Л. В. Пажинский, В. И. Тяжлов КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА РЕАКЦИИ ЭПИТЕЛИЯ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫХ СИНУСОВ НА ОККЛЮЗИОННУЮ НАГРУЗКУ	49
А. А. Краснов СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДОБОЛЕЗНЕННОГО ПЕРИОДА И ВАРИАНТОВ ДЕБЮТА ЭНДОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ	53
Е. Ю. Ковальчук, В. В. Сорока СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (по материалам регионального сосудистого центра)	56
С. А. Скорюкова, М. В. Ким, А. А. Быстрова, А. Ю. Бабенко, Е. И. Баранова, С. Н. Пчелина ПОЛИМОРФИЗМ S19W ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА-А5 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА: СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И УРОВНЕМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ	60
М. Ф. Вечерковская, В. В. Тец СОЗДАНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ПО СИСТЕМАТИЗАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЫТОВ, ПРОВОДИМЫХ В ХОДЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МИКРОБИОЛОГИИ	64
Краткие сообщения	
И. Н. Антонова, Л. Ю. Орехова, Т. Б. Ткаченко, С. Б. Улитовский, Г. А. Хацкевич, А. И. Яременко НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ К ПРОТЕЗИРОВАНИЮ ПОЛОСТИ РТА	68
А. В. Коноваленко, В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров ВОЗМОЖНОСТЬ ОБЪЕКТИВНОГО УЧЕТА КОЛОРИМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЕНЗИДИНОВОЙ ПРОБЫ ПРИ ОРИЕНТИРОВОЧНОМ УСТАНОВЛЕНИИ НАЛИЧИЯ КРОВИ НА ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ	71
В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров, А. В. Коноваленко ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ КОЛОРИМЕТРИЧЕСКИХ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОВ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ НАЛИЧИЯ СЛЮНЫ В ПЯТНАХ, СЛЕДАХ И УЧАСТКАХ НА ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ	73

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616.71-089.86-06-084

**С. Г. Ананян, А. В. Закарян,
М. В. Гунько, Ш. Р. Гветадзе**

ПРОФИЛАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С МЕТОДИКОЙ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ МЕЖКОМПАКТНОЙ ОСТЕОТОМИИ

Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва; консультативно-реабилитационное отделение Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва

В течение последних двух десятилетий разработка методик хирургического увеличения объема атрофированного альвеолярного гребня (АГ) после утраты зубов является предметом углубленного изучения в дентальной имплантологии. Однако до настоящего времени практические врачи недостаточно осведомлены об особенностях клинического проявления и коррекции возрастных изменений в разных отделах челюсти, что обуславливает отсутствие должного толкования устраняемой деформации и выбор нерационального плана лечения.

Цель работы: на основании литературных сведений и собственных наблюдений привести некоторые меры профилактики возможных побочных эффектов и осложнений альвеолярной межкомпактной остеотомии (АМКО), которые целесообразно учитывать хирургам-стоматологам в клинической практике.

Перед проведением хирургического вмешательства особое внимание следует обратить на тщательный анализ данных анамнеза, стоматологического статуса и рентгенологического исследования (обязательным является наличие ортопантограммы и КТ), результаты которого могут быть использованы для объективной оценки имеющейся деформации корригируемого участка челюсти и уточнения соотношения между ее различными компонентами; обсуждение с пациентом последствий его отказа от предлагаемого объема лечебно-профилактических мероприятий, а также возможности развития побочных эффектов и осложнений в раннем послеоперационном периоде.

На ортопантограммах достаточно хорошо определяются:

- общая картина костных структур и зубов обеих половин верхней челюсти (ВЧ) на одном снимке;
- локализация, форма и размер верхнечелюстной пазухи (ВЧП) и полости носа, положение их

нижних костных стенок по отношению к верхушкам корней прилегающих зубов;

- выраженность бухт ВЧП.

Кроме того, необходимо учитывать:

- 1) возможность получения обзора довольно большого лицевого отдела черепа в идентичных условиях, минимальную лучевую нагрузку и сравнительно малые затраты времени на исследование;
- 2) недостаточно четкую информацию о плотности и размере костной ткани в исследуемом участке челюстей [2].

Благодаря трехмерной реконструкции рентгенологических срезов, полученных путем преддверно-небной КТ, можно уточнить плотность и количественные параметры костной ткани в зоне планируемой дентальной имплантации; пространственное расположение значимых анатомических структур (к примеру, в области бугра ВЧ — толщину горизонтальной пластинки небной кости, локализацию и диаметр большого небного отверстия, высоту атрофированного альвеолярного отростка в области ВЧП); взаимоотношение между установленным дентальным имплантатом (ДИ) и костными ориентирами (нижнечелюстным каналом, подбородочным и резцовым отверстиями и т. д.); наличие ниш на наружной поверхности АГ, способствующих возникновению перфораций во время выполнения межкомпактной остеотомии и/или дентальной имплантации; толщину и высоту наружной и внутренней компактных пластинок корригируемого гребня (при наличии зуба в альвеоле); предполагаемую ось внедрения ДИ (при этом показано дополнительное использование рентгенологического шаблона).

Считается, что конусно-лучевая КТ получила широкое распространение в клинической практике за счет более низких, по сравнению с КТ, стоимости оборудования и лучевой нагрузки, обеспечиваемых конструктивными особенностями детектора [8], и возможности виртуального моделирования реконструкции из трехмерного изображения [5].

Как и R. D. Ray (1972), мы считаем, что при выполнении межкомпактной остеотомии мобилизуемый вестибулярно костно-надкостничный лоскут, помимо компактной пластинки, по возможности, должен включать и губчатое вещество для ускоренной внутрикостной васкуляризации пересаженного остеопластического материала (ОПМ). При планировании врачебной тактики клиницистам необходимо учитывать, что зачастую на вестибулярной стороне беззубого участка ВЧ отмечаются на месте костных дефектов (после сложного удаления зубов или ранее проведенных оперативных вмешательств) также вдавления, приводящие к более выраженному сужению костного гребня. Данное обстоятельство также обуславливает рациональность

проведения разреза не строго посередине верхушки АГ, где проходит граница между его сосудистыми сетями [4], а несколько небно, с целью смещения линии швов от установленного ОПМ.

Если методика АМКО применяется в боковом отделе ВЧ, для адекватного увеличения его толщины рекомендуется проведение горизонтального разреза на расстоянии 3–4 мм от слизисто-десневой границы в небную сторону, учитывая необходимость дополнительного введения ОПМ. Наблюдения показывают, что одним из местных факторов, благоприятно влияющих на заживление послеоперационной раны, является герметичное ушивание ее краев без натяжения. Однако значительное увеличение объема утраченной кости нередко приводит к недостатку мягких тканей для покрытия образовавшегося раневого дефекта, который можно компенсировать с помощью расщепленного в апикальной части комбинированного лоскута. При одноэтапном протоколе дентальной имплантации, после выполненного расщепления резидуального АГ, как известно, большое значение имеет кровоснабжение, минимизация нарушений и резорбции в зоне разреза наружной костной стенки. Поэтому очень важно с этой целью сохранение хотя бы в апикальной части АГ надкостницы. Считаем весьма обоснованным утверждение Ф. Кюри и др. (2013) о том, что для уменьшения степени нарушения васкуляризации подлежащих тканей целесообразно уменьшить число и протяженность послабляющих разрезов или отказаться от них. В особенности, следует избегать дополнительного проведения вертикальных разрезов в области десны – через середину сосочка десны или ее пришеечной части, так как при этом повышается риск развития:

- рецессии десны (чаще отмечается при наличии щелевидного дефекта на вестибулярной костной поверхности гребня альвеолы);
- некроза рассеченного десневого сосочка;
- расхождения краев раны из-за затруднения накладывания полноценного шва в этом участке;
- резорбции коронального края вестибулярной костной пластинки (ВКП), которая, впрочем, в той или иной степени неизбежна при отслаивании покрывающего слизисто-надкостничного лоскута.

Вблизи зубов, прилегающих к области хирургического вмешательства, на наш взгляд, рациональнее выполнение внутрибороздочного и/или кривого разрезов, хотя при этом операционная рана в большинстве случаев хуже визуализируется.

Основанием для подобного суждения явилась публикация J. Kleinheinz et al. (2005), в которой приведены преимущества указанных разрезов в реконструктивной хирургии пародонта с учетом вероятности послеоперационной резорбции костной ткани в верхушечной части АГ. Лишь в проекции

отсутствующих боковых зубов допустимо выполнение вертикального послабляющего разреза для лучшей визуализации наружной или вестибулярной поверхности альвеолярного отростка, поскольку при этом кровоснабжение существенно не нарушается.

При планировании различных хирургических вмешательств на наружной поверхности тела ВЧ (в частности, при формировании костного окна для поднятия слизистой оболочки пазухи и наращивания ее нижней стенки с помощью ОПМ) следует взвесить возможность повреждения ветвей верхнего альвеолярного сосудисто-нервного пучка, в особенности при выраженной вертикальной атрофии АГ, чтобы в послеоперационном периоде предотвратить развитие нежелательных побочных эффектов в виде гематомы и болевого симптома щечной области. Данная рекомендация основана на конкретных сведениях об анатомических вариантах расположения верхних альвеолярных артерий и нервов.

Уточнение анатомических данных перед предстоящим хирургическим вмешательством позволяет минимизировать возможные проблемы, связанные с ним. КТ является важным диагностическим подспорьем для выявления потенциально неблагоприятных структур (к примеру, при синус-лифтинге учитываются наличие костных перегородок в ВЧП и топка внутрикостных артерий в области ее стенок).

Сложности межкомпактной остеотомии на нижней челюсти связаны со следующими факторами:

- 1) затруднен надлом компактной пластинки, в частности, в переднем отделе, из-за ее малой толщины и высокой плотности самой кости;
- 2) имеется опасность повреждения нижнего альвеолярного и подбородочного нервов;
- 3) проблематичнее сохранение соединения ВКП с подлежащим губчатым слоем, т. е. более вероятен внезапный откол ее при выполнении расщепления;
- 4) в случаях выкраивания полнослойного лоскута нередко приходится провести дополнительный распил у основания отодвигаемого костного фрагмента для придания ему мобильности, что отрицательно сказывается на его кровоснабжении.

Как известно, одним из обязательных условий успешной регенерации костной раны является удовлетворительное состояние мягких тканей, которое может быть значительно нарушено на ранее оперированных участках, например, в зоне пересаженного аутогенного костного трансплантата или монокомпактного костного блока, в особенности при «обнажении» последнего; расхождении или некрозе краев раны; появлении местных признаков воспаления.

Дополнительное применение ОПМ проводится для сохранения воссозданной ширины АГ; ком-

пенсации резорбтивных изменений альвеолы, нередко наблюдаемых при утрате функциональной матрицы периодонта [6]; последующего оптимального внедрения ДИ с точки зрения эстетики и функциональной нагрузки; предотвращения возвращения отведенного костного фрагмента к первоначальному своему положению. Однако если костные стенки при межкомпактной остеотомии не повреждены, имеют достаточную толщину и отсутствуют показания к пластическому замещению образовавшегося внутрикостного пространства (что обычно отмечается при просвете величиной не более 2 мм), необязательно стремиться к использованию ОПМ.

Несмотря на то обстоятельство, что при одномоментном внедрении ДИ отмечается высокий процент их сохранности, тем не менее, следует обратить внимание на уточнение критериев, определяющих окончательный результат коррекции. К примеру, остается дискуссионным вопрос — устраивает ли имеющаяся стабильная интеграция имплантата при выявлении рецессии десны.

Вертикальная резорбция ВКП может привести к ошибочной врачебной тактике, когда с целью уменьшения чрезмерной высоты искусственной коронки (по сравнению с соседними естественными зубами) создается протез десны. Нередко это достигается воссозданием десневого края на ортопедической конструкции, что, кстати, может оказаться неприемлемым и для пациента. Кроме того, из-за недостаточно оптимального положения, которое к тому же является наиболее частой причиной эстетических осложнений, коронковая часть его имеет слишком щечное направление относительно зубной дуги, что нередко обуславливает неблагоприятный результат коррекции.

Представляется, что успех хирургического вмешательства применительно к АМКО во многом определяется также эстетическими показателями. Мы полагаем, что в эстетически важных зонах следует заботиться о создании поддержки с вестибулярной стороны, если это возможно, сохранении или воссоздании высоты десневого края в области имплантационного протеза. Необходимо также учитывать, что для обеспечения жизнеспособности ВКП решающее значение имеет наличие достаточного объема прилегающих к ней мягких тканей.

Мы убедились, что при исходной толщине АГ более 5–6 мм возможно достичь его расширения в пределах 2 мм без применения с этой целью отлома ВКП, ОПМ и резорбируемой мембраны, так как внедрение ДИ стандартного размера препятствует схождению разведенных костных стенок. Совершенно необходимо при этом добиться первичной стабильности имплантата, что в ряде наблюдений более предсказуемо при имеющейся плотности кости типа D2, т. е. при наличии губча-

той ткани в апикальной части костного гребня. Для уменьшения послеоперационной краевой резорбции верхушки гребня и получения долгосрочного результата весьма важно обеспечение толщины расщепленных наружной и внутренней костных стенок не менее 2 мм.

При выборе врачебной тактики имплантационного лечения необходимо учитывать также биотип десны в области беззубых участков и у сохранившихся зубов, так как потеря кости в корональной части установленного ДИ напрямую зависит от толщины прилегающих мягких тканей. Фактически при наличии тонкого биотипа десны (толщина менее 2 мм) [2], узкой зоны ее кератинизации и щелевидного дефекта на вестибулярной поверхности костной альвеолы прилегающих зубов проблематичнее получить предсказуемый положительный результат лечения из-за большей вероятности развития послеоперационной резорбции остеотомированной ВКП и рецессии десны у шейки ДИ после наложения протеза [3].

При выявлении указанных неблагоприятных клинических параметров следует изменить и дополнить стандартный протокол хирургического вмешательства, в котором, наряду с межкомпактной остеотомией, применением барьерной мембраны, особое внимание должно быть уделено увеличению толщины покрывающих корональную часть мягких тканей. Это обычно достигается посредством пересадки свободного соединительнотканного трансплантата, который способствует увеличению объема десны. Соответственно, при наличии достаточной толщины десны и ВКП, широкой зоны кератинизированной десны и отсутствии ее рецессии в области прилегающих зубов предсказуемость хирургического вмешательства с одномоментной установкой ДИ значительно выше, что, в сущности, согласуется с данными, приведенными в публикациях E. Romeo et al. (2008) и K. R. Nagarai et al. (2010).

На наш взгляд, в области дентальной имплантации для увеличения толщины прикрепленной десны предпочтительнее применить пересадку свободного соединительнотканного трансплантата, который одномоментно покрывают коронально смещенным комбинированным лоскутом, так как восстановленный подобным образом участок по цвету и структуре соответствует окружающим тканям.

При планировании дентальной имплантации в условиях горизонтальной убыли атрофированного альвеолярного гребня необходимо рассмотреть в качестве альтернативы возможность проведения методики АМКО, которая ассоциируется с относительной простотой выполнения, отсутствием необходимости в заборе аутооттрансплантата, малой инвазивностью и минимальным риском развития

осложнений. Вне всяких сомнений, совершенствование костно-пластических материалов и методик регенеративных хирургических вмешательств открывает новые возможности для достижения оптимальных и долгосрочных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кури Ф., Ханзер Т., Кури Ч. и др. Регенеративные методы в имплантологии. — М.: Азбука, 2013. — 514 с.
2. Рабухина Н. А., Чикиргин Э. Г., Ставицкий Р. В. и др. Рентгенодиагностика заболеваний челюстно-лицевой области /под ред. Н. А. Рабухиной, Н. М. Чупрыниной. — М.: Медицина, 1991. — 367 с.
3. Khoury F. Die modifizierte alveolar extensionsplastik // Z. Zahnarztimplantol. — 1987. — Vol. 3. — P. 174–178.
4. Kleinheinz J., Buchter A., Kruse-Losler B. et al. Incision design in implant dentistry based on vascularization of the mucosa // Clin. Oral. Implants Res. — 2005. — Vol. 16. — P. 518–533.
5. Mischkowski R. A., Ritter L., Neugebauer J. et al. Diagnostic quality of panoramic views obtained by a newly developed digital volume tomography device for maxillofacial imaging // Quintessence Int. — 2007. — Vol. 38. — P. 763–772.
6. Moss M. L. A theoretical analysis of the functional matrix // Acta Biothcor. — 1968. — Vol. 18. — P. 195–202.
7. Nagaraj K. R., Savadi C. R., Savadi A. R. et al. Gingival bio-type — Prosthodontic perspective // J. Indian Prosthodont. Soc. — 2010. — Vol. 10. — № 1. — P. 27–30.
8. Neugebauer J., Ritter L., Mischkowski R. et al. Three-dimensional diagnostics, planning and implementation in implantology // Int. J. Comput. Dent. — 2006. — Vol. 9. — P. 307–319.
9. Ray R. D. Vascularization of bone grafts and implants // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1972. — Vol. 87. — № 1. — P. 43–48.
10. Romeo E., Lops D., Rossi A. et al. Surgical and prosthetic management of interproximal region with single-implant restorations: 1-year prospective study // J. Periodontol. — 2008. — Vol. 79. — № 6. — P. 1048–1055.

РЕЗЮМЕ

С. Г. Ананян, А. В. Закарян, М. В. Гунько,
Ш. Р. Гветадзе

Профилактика хирургических осложнений, связанных с методикой альвеолярной межкомпактной остеотомии

Рассмотрены возможные врачебные ошибки при проведении альвеолярной межкомпактной остеотомии, отрицательно сказывающиеся на эффективности проводимого лечения. Помимо этого, проанализированы основные приемы, обеспечивающие адекватную жизнеспособность тканей в зоне хирургического вмешательства. Обоснована необходимость воссоздания полноценной толщины десны с целью достижения долгосрочных эстетических результатов в зоне дентальной имплантации.

Ключевые слова: альвеолярная межкомпактная остеотомия, костная ткань, компактная пластинка, резорбция, альвеолопластика.

SUMMARY

S. G. Ananyan, A. V. Zakaryan, M. V. Gunko,
Sh. R. Gvetadze

Practical recommendations for the prevention of surgical complications related to the procedure of the interalveolar osteotomy

The article examines possible medical errors during the interalveolar osteotomy that may negatively affect the effectiveness of the treatment. It also analyses the basic techniques that provide adequate vitality of the tissues in the place of surgery. It also demonstrates the necessity of the reconstruction of the full thickness of the gum in order to achieve long-term esthetic results in the area of dental implantation.

Keywords: alveolar intercompactal osteotomy, osseous tissue, compact bone, bone resorbition, bone augmentation.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616-08-039.57(470.23-2)

**Е. М. Кутырев, Н. И. Вишняков,
О. В. Емельянов, Л. А. Инешина**

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СТРУКТУРЫ, ОБЪЕМА И ФИНАНСИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ АМБУЛАТОРНО-КОНСУЛЬТАТИВНОГО ОТДЕЛЕНИЯ МАРИИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Мариинская больница, Санкт-Петербург

Мариинская больница — одно из старейших стационарных медицинских учреждений страны. Ее история насчитывает вот уже более двух столетий. В настоящее время учреждение представляет собой хорошо оснащенный тысячекоечный стационар, обслуживающий большую часть населения центральной медико-санитарной зоны Санкт-Петербурга [3]. В 2002 г., согласно распоряжению Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, в целях совершенствования оказания специализированной поликлинической помощи и оптимизации госпитализации в стационар при Мариинской больнице было открыто новое подразделение — Амбулаторно-консультативное отделение (АКО) [7].

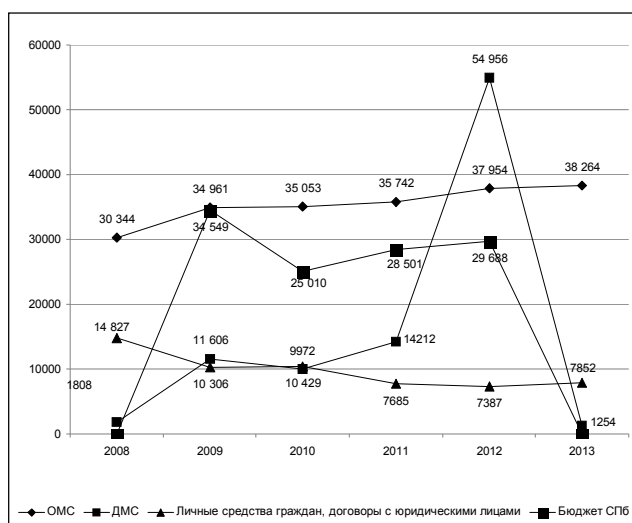


Рис. 1. Количество консультаций (в том числе оперативных вмешательств), выполненных в АКО с 2008 по 2013 г., с учетом различных источников финансирования

АКО Мариинской больницы оказывает специализированную амбулаторную медицинскую помощь по таким направлениям, как терапия, кардиология, нефрология, фониатрия, отоларингология, логопедия, травматология, гинекология, общая хирургия, гастроэнтерология, неврология, нейрохирургия, эндокринология, дерматовенерология, урология, проктология, офтальмология, стоматология.

Цель работы — проанализировать, как изменились объемы оказанной специализированной амбулаторной медицинской помощи в отделении в период с 2008 по 2013 г.

Используя данные обращаемости за медицинской помощью, отчеты экономического, планово-финансового отделов, мы, в первую очередь, изучили объем обращений за специализированной консультативной медицинской помощью, распределив его по каналам финансирования (рис. 1).

Финансирование деятельности АКО Мариинской больницы осуществляется по двум основным каналам: ОМС и средства, поступающие от оказания платных услуг и договоров с юридическими лицами. Однако в период с 2009 по 2012 г., в связи с вводом в состав отделения еще одной структурной единицы — Городского центра профпатологии (ГЦП), финансовый поток был увеличен за счет средств, отчисляемых из бюджета субъекта Российской Федерации (Санкт-Петербург). Позднее, с 2013 г., когда ГЦП стал самостоятельным структурным подразделением СПбГБУЗ «Мариинская больница», этот источник финансирования АКО был закрыт.

На протяжении 6 лет отмечалось некоторое увеличение объемов оказания медицинской помощи по полисам обязательного медицинского страхования и пропорциональное снижение количества платных консультаций. Возможно, это связано с увеличением доверия населения к бюджетно-страховой системе здравоохранения нашей страны, более высокой квалификацией врачей и всего медперсонала в АКО Мариинской больницы по сравнению с территориальными поликлиниками, развитием и внедрением современных, передовых технологий в городском здравоохранении и включением их в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, а также с влиянием национального проекта «Здоровье», популяризацией среди населения заботы о собственном здоровье [2, 5, 6, 8].

Внушительный (на 386 %) скачок количества консультаций, оказанных за счет полиса ДМС, особенно в 2012 г., можно связать с деятельностью ГЦП. Это предположение нашло подтверждение при анализе структуры консультаций, оказанных по полису ДМС. Нами было выяснено, что основной вклад в увеличение объемов работы внесли такие

направления, как наркология, терапия, профпатология, дерматология и отоларингология. После выхода ГЦП из состава АКО уровень обращаемости за специализированной консультативной медицинской помощью по полису ДМС вернулся к исходным значениям.

В целом объем всей специализированной консультативной медицинской помощи без учета работы ГЦП на протяжении 6 лет практически не изменился (рис. 2).

Таким образом, мы видим, что работа ГЦП существенно увеличила общий объем консультаций (к 2012 г. — на 226 %), оказала сильное влияние на объем консультативной деятельности врачей-специалистов, в первую очередь, нефрологов и фониатров, что в связи с ограниченной площадью и мощностью создало некоторые сложности в работе АКО Мариинской больницы.

Помимо специализированной амбулаторной консультативной помощи, отделение обладает передовым лабораторным и диагностическим оборудованием. В связи с постоянным совершенствованием технологий, расходы на диагностику заболеваний увеличиваются каждый год. Таким образом, нам представляется важным исследование основных тенденций в этом направлении. С этой целью был проанализирован объем диагностических исследований и манипуляций, выполненных в АКО с 2008 по 2013 г., с учетом различных источников финансирования (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном росте диагностических исследований и манипуляций по основному каналу финансирования (средства ОМС). Следует отметить, что работа ГЦП не повлияла на этот показатель, и после перехода этой структуры в самостоятельное подразделение больницы объем диагностической помощи не снизился. На одну консультацию в 2013 г. в среднем приходилось 2,72 медицинского исследования или манипуляции, в то время как в 2008 г. эта цифра составляла 0,5 (рис. 5).

Таким образом, встает вопрос о непропорциональном увеличении объемов исследований по отношению к выполненным консультациям по ОМС. Для того, чтобы выяснить причину значительного увеличения выполняемых диагностических исследований и манипуляций, мы подвергли статистическому анализу их структуру. Первые три места заняли анализ крови (клинический и биохимический); видеостробиоскопия; ультразвуковая диагностика. Причем клинический и биохимический анализы занимали лидирующее положение (95 %) в диагностических мероприятиях (рис. 5), а основной объем назначений поступал от диспансерного нефрологического отделения, входящего в состав Амбулаторно-консультативного отделения, либо был необходим для прове-

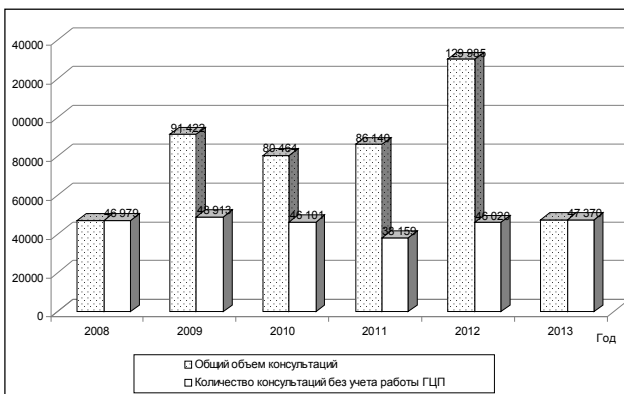


Рис. 2. Количество консультаций (в том числе оперативных вмешательств), выполненных в АКО с 2008 по 2013 г., с учетом функционирования ГЦП

дения медицинских осмотров сотрудников Мариинской больницы.

Из этого следует, что рост обследований, проводимых в АКО, был обусловлен, в первую очередь, значительным числом исследований крови (с 14 649 в 2008 г. до 98 957 в 2013 г.). Причем в 2013 г. на эти исследования было израсходовано 55 % от всех денежных средств, выделенных на оплату медицинских исследований по ОМС, или 16 % средств, поступивших на оплату всей медицинской помощи, оказанной в АКО по каналу ОМС. Хотя, проанализировав динамику изменений объемов выполнения различных диагностических обследований и манипуляций, мы обнаружили некоторое снижение темпа прироста исследований крови: по сравнению с другими, клинический и биохимический анализы крови остаются одной из основных статей расходов в отделении, оказывающем специализированную амбулаторную помощь.

Таким образом, в ходе анализа объемов специализированной медицинской помощи, оказываемых в АКО на протяжении нескольких лет, мы пришли

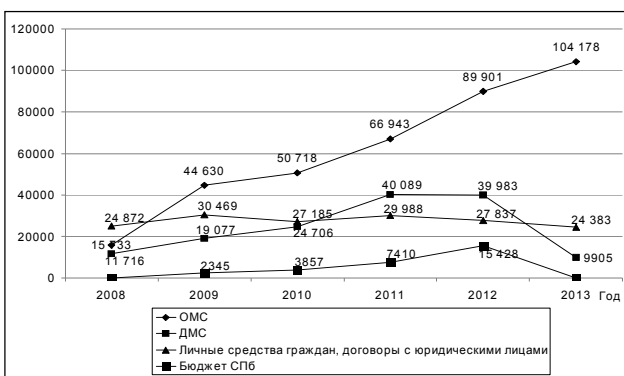


Рис. 3. Количество диагностических исследований и манипуляций, выполненных в АКО с 2008 по 2013 г., с учетом различных источников финансирования

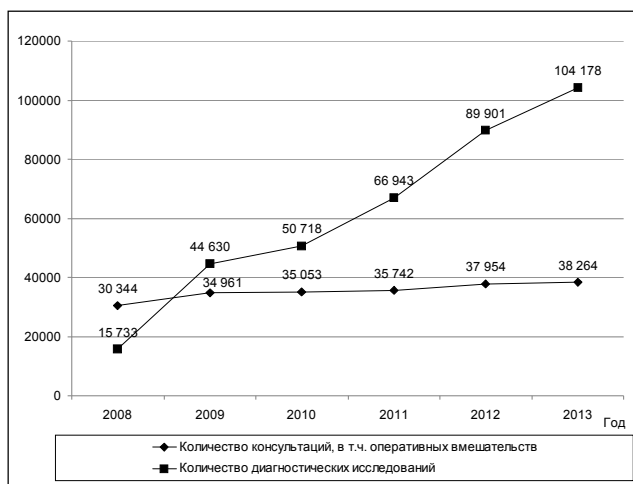


Рис. 4. Объем медицинской помощи, оказанной в АКО с 2008 по 2013 г., по каналу финансирования ОМС

к выводу о том, что с каждым годом отмечается рост как обращаемости за специализированной консультативной помощью населению, так и числа диагностических исследований и манипуляций.

С развитием технологий, открытием новых методов лечения и диагностики заболеваний отмечается сдвиг заболеваемости в сторону хронической патологии [10]. Рост благосостояния населения увеличивает показатели средней продолжительности жизни и средний возраст живущих. С каждым годом возрастает число жителей старшей возрастной категории, которая имеет по несколько хронических заболеваний на одного человека. Особенно это актуально для Санкт-Петербурга, где 25% населения – старше трудоспособного возраста [1].

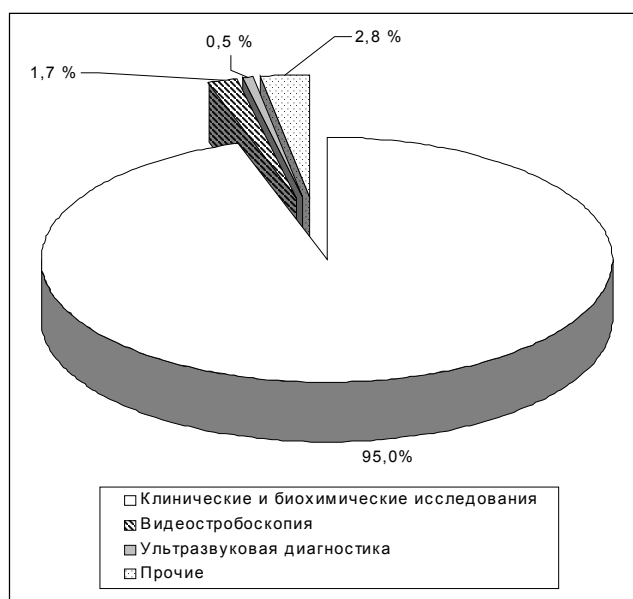


Рис. 5. Структура выполняемых диагностических исследований и манипуляций по ОМС в АКО в 2013 г.

Таким образом, востребованность специализированной медицинской помощи, в особенности амбулаторной, будет увеличиваться [4, 9]. Учитывая то, что амбулаторная помощь экономически более выгодна, чем стационарная, необходимо особое внимание уделять ее организации и расширению (увеличению площади, численности кадров, материально-техническому обеспечению и т. д.) [11, 12].

Все это, учитывая ежегодный рост стоимости всей медицинской помощи, активное внедрение дорогостоящих методов лечения и диагностики, а также преимущество, систематизацию, оптимизацию и борьбу с дублированием медицинских обследований, по нашему мнению, благотворно повлияет на экономику здравоохранения больницы, города и страны в целом.

ЛИТЕРАТУРА

- Вишняков Н. И. Медико-социальные проблемы хосписов в педиатрической практике Санкт-Петербурга / Н. И. Вишняков, Е. М. Кутырев, З. А. Софиева, С. И. Гвоздарев // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – С. 82–89.
- Воропай А. В. Здоровый образ жизни – лозунг или необходимость? // Росс. мед. вести. – 2007. – Т. 12. – № 3. – С. 84–89.
- Емельянов О. В. Мариинская больница (1803–2003): монография / под ред. Н. А. Белякова. – СПб.: Хромис, 2004. – 447 с.
- Лактионова Л. В. Структурно-организационные технологии в реформировании медицинского учреждения в современных условиях // Фундамент. исслед. – 2013. – № 9. – С. 385–388.
- Обухова О. В. Особенности программы государственных гарантий бесплатного оказания населению медицинской помощи в Российской Федерации на 2014–2016 годы // Менеджер здравоохранения. – 2014. – № 1. – С. 65–73.
- Постановление Правительства РФ от 28 нояб. 2014 № 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и плановый период 2016 и 2017 годов».
- Распоряжение Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга от 4 апр. 2002 г. № 106-р «Об организации работы амбулаторно-консультативных отделений стационаров».
- Романовский Г. Б. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи: плюсы и минусы // Правовые вопросы в здравоохранении. – 2014. – № 2. – С. 26–39.
- Сибурин Т. А. Стратегии развития здравоохранения, реализуемые в мире // Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. – № 2. – С. 18.
- Стрыгин А. В., Саговой М. А. Вопросы планирования и финансового обеспечения высокотехнологичной медицинской помощи // Хирургия позвоночника. – 2007. – № 4. – С. 80–86.
- Тайц Б. М., Тайц А. Б. Актуальные вопросы организации амбулаторно-консультативного отделения на базе крупного стационара экстренной помощи // Менеджер здравоохранения. – 2008. – № 1. – С. 12–19.
- Шейман И. М. Реструктуризация здравоохранения // Здравоохранение. – 2011. – № 8. – С. 20–28.

РЕЗЮМЕ

*Е. М. Кутырев, Н. И. Вишняков, О. В. Емельянов,
Л. А. Инешина*

Научное обоснование структуры, объема и финансирования специализированной поликлинической помощи Амбулаторно-консультативного отделения Мариинской больницы

С развитием технологий, открытием новых методов лечения и диагностики заболеваний отмечается сдвиг заболеваемости в сторону хронической патологии. Рост благосостояния населения увеличивает показатели средней продолжительности жизни и средний возраст живущих. С каждым годом возрастает число жителей старшей возрастной категории, которая имеет по несколько хронических заболеваний на одного человека. Особенно это актуально для Санкт-Петербурга, где 25 % населения – старше трудоспособного возраста. Таким образом, востребованность специализированной медицинской помощи, в особенности амбулаторной, будет увеличиваться. Учитывая то, что амбулаторная помощь экономически более выгодна, чем стационарная, необходимо особое внимание уделять ее организации и расширению (увеличению площади, численности кадров, материально-техническому обеспечению и т. д.). В статье предпринята попытка анализа изменений объема оказанной специализированной амбулаторной медицинской помощи в Амбулаторно-консультативном отделении СПбГБУЗ «Мариинская больница» в период с 2008 по 2013 г.

Ключевые слова: специализированная амбулаторно-поликлиническая медицинская помощь, объем, финансирование и структура специализированной поликлинической помощи.

SUMMARY

*E. M. Kuttyrev, N. I. Vishnyakov, O. V. Emelyanov,
L. A. Ineshina*

Volume, structure and funding of specialized outpatient care at the outpatient Advisory Department of Mariinskaya hospital

With the development of technologies, and discovery of new methods of diagnostics and treatment of diseases, a shift of the disease towards chronic disease is observed. Growth in prosperity will increase average life expectancy and mean age of population. Year after year, the elderly sector grows, with several chronic diseases per person. This is especially true for St. Petersburg, where 25% of the population is of over working age. Thus, the demand for specialized medical care, particularly outpatient, will increase. Given that outpatient care is more profitable than hospital care, particular attention should be paid to its organization and expansion (increase in area, number of personnel, logistics, and so on). The article attempts to analyze changes in the volume of specialized outpatient medical care delivered at the outpatient Advisory Department of St. Petersburg state establishment of healthcare Mariinsky hospital in the period from 2008 through 2013.

Keywords: specialized outpatient medical care, volume, funding and structure of specialized outpatient care.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц – **29248**.

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) 338-66-77

Факс: (812) 338-66-77

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616.858:577.174.52

**П. А. Андоскин, А. К. Емельянов,
М. А. Николаев, К. А. Сенкевич,
В. П. Шилин, А. А. Тимофеева,
А. Ф. Якимовский, С. Н. Пчелина**

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА ПЛАЗМЫ НА УРОВЕНЬ АЛЬФА-СИНУКЛЕИНА CD45⁺-КЛЕТОК КРОВИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Санкт-Петербургский академический университет — научно-образовательный центр нанотехнологий РАН

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, обусловленное гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга. Центральным звеном патогенеза БП считается нарушение метаболизма (повышение внутриклеточной концентрации, формирование нейротоксичных олигомерных форм) небольшого нейронального белка альфа-синуклеина, локализующегося преимущественно в пресинаптических терминалях [4, 13].

В ряде исследований последних лет рассматривалась возможность использования альфа-синуклеина периферических жидкостей (спинно-мозговая жидкость (СМЖ), кровь) в качестве биомаркера развития БП [3]. Полученные данные носят противоречивый характер, что может, в частности, объясняться примесью эритроцитов в исследуемых образцах [12]. Результаты исследований последних лет показывают, что из всех клеток крови эритроциты являются основным источником альфа-синуклеина (более 98 %) [2, 12]. Предполагается, что гемолиз влияет на уровень альфа-синуклеина в плазме и СМЖ. Необходимо отметить, что при оценке возможности использования альфа-синуклеина лимфоцитов крови в качестве маркера БП использовали фракцию мононуклеаров, полученную методом градиентного центрифугирования на фиколе, что также не исключает примеси эритроцитов.

Мы предположили, что в качестве биомаркера БП можно рассматривать альфа-синуклеин гомогенной фракции клеток крови, полученной методом магнитного сортирования, а именно — CD45⁺-клеток, экспрессирующих основные белки дофаминергической нейротрансмиссии и, таким образом, отражающих процессы метаболизма альфа-синуклеина дофаминергических нейронах.

Для использования уровня альфа-синуклеина CD45⁺-клеток в качестве маркера заболевания представляется также важным выявление факторов, влияющих на оцениваемый параметр. Результаты исследований, проведенных *in vitro* и на модельных животных, предполагают, что изменение уровня дофамина может влиять на уровень альфа-синуклеина и приводить к формированию нейротоксичных агрегатов белка в клетке [6, 9].

В настоящем исследовании мы оценили уровень альфа-синуклеина в CD45⁺-клетках крови и уровень дофамина плазмы крови у пациентов с БП, не получавших терапию L-ДОФА-содержащими препаратами, и в контроле.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли пациенты со вновь диагностированными случаями БП (N = 14, средний возраст — 62,8 ± 9,97 года (от 42 до 80 лет)), не получавшие лечения препаратами L-ДОФА, а также обследуемые контрольной группы (N = 17; средний возраст — 68,6 года, от 53 до 86 лет) с отсутствием неврологических расстройств. Исследование было одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и проводилось при информировании пациента и получении его согласия.

Выделение CD45⁺-клеток было проведено методом магнитного сортирования с использованием магнитного ручного сепаратора MACS (*Miltenyi Biotec*, США) и колонок miniMACS типа MS (*Miltenyi Biotec*, США) из незамороженной периферической крови. Лизис клеток осуществлялся с использованием набора Total Protein Extraction Kit (*Chemicon (Millipore)*, США). Измерение общего белка в клеточных лизатах было проведено с использованием набора Pierce BCA Protein Assaykit (*Thermo Scientific*, США). В дальнейших экспериментах были использованы образцы клеточных лизатов, выравненные по концентрации общего белка (по 6 мкг в образце).

Оценка альфа-синуклеина проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Human alpha-synuclein ELISA kit (*Invitrogen*, США). Исследования каждого образца проводились в трех повторах. Оценку уровня дофамина плазмы крови проводили методом ИФА с набором для исследования дофамина в физиологических жидкостях (*Dopamine Research ELISAAE 5300, Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG*, США). Оптическую плотность оценивали на планшетном спектрофотометре ELx800.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы «SPSS», версия 12.0. Соответствие полученных данных нормальному распределению проверялось одновыборочным критерием Шапиро — Уилка. Сравнение полученных значений между отдельными группами предполагало использование непараметрического

критерия Крускала – Уолеса для К-независимых выборок. В случае обнаружения статистически значимых различий проводилось последующее попарное сравнение вариационных рядов исследуемых групп с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок. Корреляции между вариационными рядами оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмана (r). Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был оценен уровень альфа-синуклеина CD45⁺-клеток крови и уровень дофамина плазмы крови у пациентов с БП и в контрольной группе. Статистически значимых различий в уровнях дофамина между группами выявлено не было (пациенты с БП: медиана: 139,54 (min – 0,2; max – 363,16) пг/мл, контроль: медиана – 45,56 (min – 0,02; max – 219,8) пг/мл).

В то же время уровень общего альфа-синуклеина в CD45⁺-клетках был выше у пациентов с БП (N = 14, медиана: 9,59 (min – 2,23; max – 36,80) нг/мл по сравнению с контролем (N = 17, медиана – 4,81 (min – 1,21; max – 28,10) нг/мл) ($p = 0,04$) (рис. 1).

Корреляцию уровня дофамина плазмы крови и уровня общего альфа-синуклеина CD45⁺-клеток оценивали в группе пациентов с БП (N = 13) и контрольной группе (N = 13). Нами выявлена прямая корреляция уровня дофамина плазмы крови и уровня общего альфа-синуклеина CD45⁺-клеток крови в контрольной группе ($r = 0,71$; $p = 0,007$) (рис. 2, а). При этом данная корреляция отсутствовала у пациентов с БП (рис. 2, б).

Нами впервые проведена оценка уровня альфа-синуклеина в однородной фракции CD45⁺-клеток крови. Данный объект исследования (моноклеары крови) выбран как наиболее доступные клетки человека, в которых реализуются процессы синтеза дофамина, альфа-синуклеина, и на их мембране представлены рецепторы дофамина и дофаминовый транспортер [5], что позволяет предположить возможность влияния дофамина на внутриклеточные процессы. Применение в исследовании клеточного сортирования позволило избежать возможной примеси эритроцитов в клеточном лизате, что представляется важным, поскольку концентрация альфа-синуклеина в эритроцитах значительно превышает его содержание в моноклеарах. Выявленное повышение уровня альфа-синуклеина в CD45⁺-клетках у пациентов, не принимающих ЛДОФА-содержащие препараты на ранних стадиях развития БП (I – II по Хен и Яру), позволяет рассматривать возможность использования оценки уровня альфа-синуклеина в CD45⁺-клетках в качестве потенциального маркера развития БП. В на-

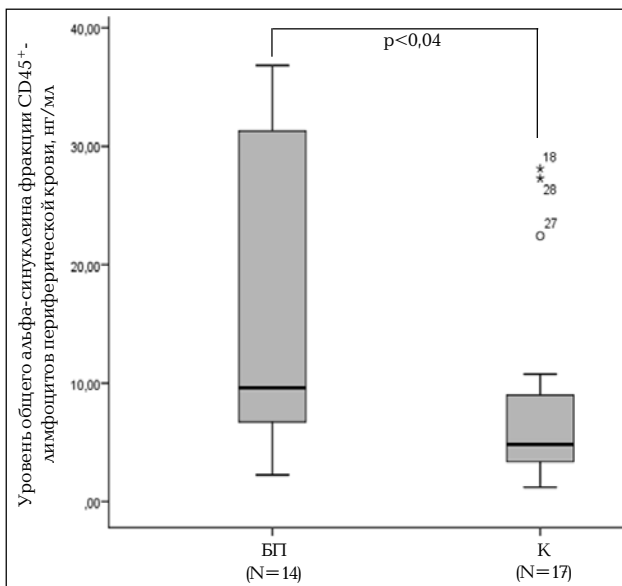


Рис. 1. Уровень альфа-синуклеина в CD45⁺-клетках периферической крови в группе пациентов с БП и в контрольной группе (К). Результаты представлены в виде ящичных диаграмм с указанием медианы, 25 – 75 %-х квартилей, минимальных и максимальных значений

стоящее время предполагается, что маркером развития БП может служить уровень олигомерных форм альфа-синуклеина в СМЖ [3]. Следует отметить, что забор СМЖ-жидкости является инвазивной процедурой, проведение которой не всегда возможно. В этой связи исследование биомаркера БП в клетках крови представляется более перспективным при проведении скрининговых исследований.

Анализ уровня дофамина в плазме крови и уровня альфа-синуклеина в CD45⁺-клетках крови показал положительную корреляцию в контрольной группе. Следует отметить, что ранее в исследованиях *in vitro* было показано, что степень метилирования регуляторных областей гена альфа-синуклеина (SNCA) снижается при воздействии дофамина, приводя к увеличению экспрессии гена [10], что может объяснять механизм влияния дофамина на уровень альфа-синуклеина путем повышения экспрессии гена SNCA. С другой стороны, увеличение концентрации дофамина может приводить к появлению модифицированных форм альфа-синуклеина, что может усиливать агрегацию белка и нарушать его деградацию в клетке [1, 7].

Следует отметить, что ранее у пациентов с БП было продемонстрировано увеличение концентрации дофамина в периферических лимфоцитах и тромбоцитах крови при пероральном введении препаратов Л-ДОФА [8, 11]. В настоящее исследование были включены пациенты с БП, не принимавшие препараты Л-ДОФА. Отсутствие корреляции уровня дофамина плазмы с уровнем альфа-синуклеина CD45⁺-клеток крови у пациентов с БП

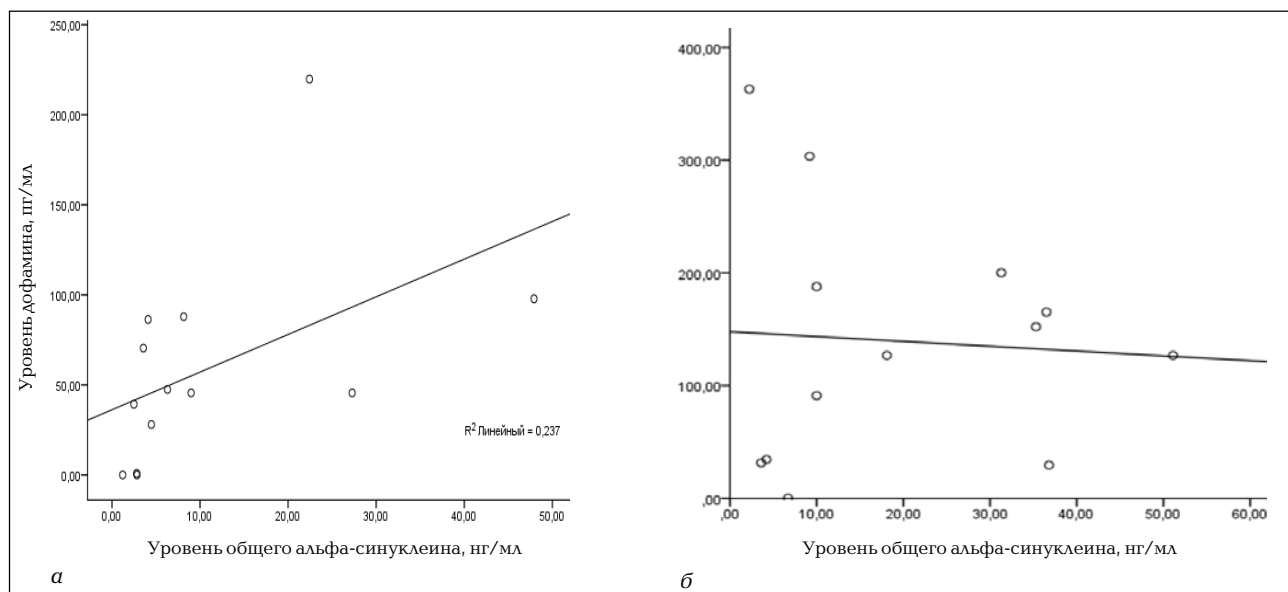


Рис. 2. Корреляция уровня дофамина плазмы крови с уровнем общего альфа-синуклеина в CD45⁺-клетках: а – в контроле (N = 13; r = 0,71; p = 0,007); б – у пациентов с БП (N = 13, r = -0,049; p = 0,880)

может свидетельствовать о нарушении обменных механизмов дофамина и/или альфа-синуклеина при развитии заболевания.

Нами впервые показано повышение уровня альфа-синуклеина в CD45⁺-клетках крови у пациентов с БП по сравнению с лицами с отсутствием неврологических заболеваний. Также впервые была выявлена положительная корреляция уровня дофамина с уровнем альфа-синуклеина у человека, что подтверждает полученные ранее с использованием клеточных культур и экспериментальных животных данные о возможном влиянии дофамина на внутриклеточный уровень альфа-синуклеина.

Таким образом, проведенные исследования позволяют предположить, что уровень альфа-синуклеина CD45⁺-клеток крови может быть рассмотрен в качестве биомаркера развития БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson J., Walker D. E., Goldstein J. M. et al. Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease // *J. Biol. Chem.* — 2006. — № 281. — P. 29739–29752.
2. Barbour R., Kling K., Anderson J. P. et al. Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood // *Neurodegener. Dis.* — 2008. — № 5. — P. 55–59.
3. Chahine L. M., Stern M. B., Chen-Plotkin A. Blood-based biomarkers for Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2014. — № 20. — P. S99–S103.
4. Cookson M. R., van der Brug M. Cell systems and the toxic mechanism(s) of alpha-synuclein // *Exp. Neurol.* — 2008. — № 209. — P. 5–11.
5. Cosentino M. et al. Human CD4+ CD25+ regulatory T cells selectively express tyrosine hydroxylase and contain endogenous catecholaminesubverting an autocrine/paracrine inhibitory functional loop // *Blood.* — 2007. — № 109. — P. 632–642.

6. Feany M. B., Bender W. W. A drosophila model of Parkinson's disease // *Nature.* — 2000. — № 404. — P. 394–398.

7. Fujiwara H., Hasegawa M., Dohmae N. et al. Alpha-Synuclein in isophosphorylated in synucleinopathies // *Nat. Cell Biol.* — 2002. — № 4(2). — P. 160–164.

8. Martignoni et al. Peripheral markers of oxidative stress in Parkinson's disease. The role of L-DOPA // *Free Rad. Biol. & Med.* — 1999. — № 27. — P. 428–437.

9. Masliah E., Rockenstein E., Veinbergs I. et al. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders // *Science.* — 2000. — № 287. — P. 1265–1269.

10. Matsumoto L., Takuma H., Tamaoka A. et al. CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease // *Plos. ONE.* — 2010. — № 5. — P. e15522.

11. Rajda C. et al. Increased dopamine content in lymphocytes from high-dose L-Dopa-treated Parkinson's disease patients // *Neuroimmunomodulation.* — 2005. — № 12 (2). — P. 81–84.

12. Shi M., Zabetian C. P., Hancock A. M. et al. Significance and confounders of peripheral DJ-1 and alpha-synuclein in Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* — 2010. — № 480. — P. 78–82.

13. Yasuda T., Nakata Y., Mochizuki H. beta-Synuclein and neuronal cell death // *Mol. Neurobiol.* — 2013. — № 47. — P. 466–483.

РЕЗЮМЕ

П. А. Андоскин, А. К. Емельянов, М. А. Николаев, К. А. Сенкевич, В. П. Шилин, А. А. Тимофеева, А. Ф. Якимовский, С. Н. Пчелина

Влияние дофамина плазмы на уровень альфа-синуклеина CD45⁺-клеток крови при болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) — распространенное нейродегенеративное заболевание. Центральным звеном патогенеза БП считается нарушение метаболизма белка альфа-синуклеина. В ряде исследований последних лет рассматривалась возможность использования альфа-синуклеина периферических жидкостей в качестве биомаркера развития БП, однако предполагается, что гемолиз влияет на уровень альфа-синуклеина в плазме и СМЖ. С целью исключе-

ния фактора контаминации лимфоцитарной фракции эритроцитами нами был предложен алгоритм, основанный на измерении уровня альфа-синуклеина в однородной фракции CD45⁺-клеток крови. Для проведения исследования была сформирована группа пациентов с БП (N = 14) и не имеющая неврологических расстройств контрольная группа (N = 17). В ходе исследования было выявлено повышение уровня общего альфа-синуклеина CD45⁺-клеток крови в группе пациентов с БП по сравнению с контролем (p = 0,04), а также выявлена прямая корреляция уровня дофамина плазмы крови и уровня общего альфа-синуклеина CD45⁺-клеток в контрольной группе (r = 0,71, p = 0,007). Можно предположить, что уровень альфа-синуклеина CD45⁺-клеток крови может быть рассмотрен в качестве биомаркера развития БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, альфа-синуклеин, дофамин, CD45⁺-клетки, биомаркер.

SUMMARY

P. A. Andoskin, A. K. Emelyanov, M. A. Nikolaev, K. A. Senkevich, V. P. Shilin, A. F. Yakimovskiy, A. A. Timofeeva, S. N. Pchelina

Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative disease

Metabolic impairment of alpha-synuclein protein is considered to be the central event in PD pathogenesis. Recent studies explored usage of alpha-synuclein in peripheral fluids as a biomarker of PD, however alpha-synuclein level in the CSF and plasma is considered to be affected by hemolysis. In order to avoid contamination of a lymphocyte fraction by erythrocytes, we have proposed an algorithm based on measurements of alpha-synuclein levels in the homogeneous CD45⁺ cell blood fraction. For this study we formed a group of PD patients (N = 14) and a control group without the neurological disorders (N = 17). We found an increase in the level of the total alpha-synuclein in CD45⁺ cells of PD patients compared to controls (p = 0,04), and revealed a direct correlation between the level of dopamine in plasma and level of total alpha-synuclein in CD45⁺ cells in the control group (r = 0,71, p = 0,007). The level of alpha-synuclein in CD45⁺ cells could be suggested as possible PD biomarker.

Keywords: Parkinson's disease; alpha-synuclein; dopamine; CD45⁺ cells; biomarker.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616-056.257:616.12

**О. В. Листопад, Е. А. Баженова,
В. А. Ионин, О. Д. Беляева,
Е. И. Баранова**

АПЕЛИН И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения во всем мире в последние десятилетия увеличивается. Установлено, что ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются одной из основных причин смертности населения [9, 17].

Одним из механизмов, определяющих развитие сердечно-сосудистых осложнений при ожирении, является ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Многочисленные исследования показали, что при ожирении возникают структурные и функциональные изменения сердца. Доказано, что ожирение приводит к развитию гипертрофии левого желудочка [2, 4], увеличению размеров левого желудочка и левого предсердия [7], нарушению диастолической функции левого желудочка [8]. При морбидном ожирении нарушается систо-

лическая функция левого желудочка, что приводит к развитию сердечной недостаточности [5].

Известно, что жировая ткань секретирует множество медиаторов, называемых адипоцитокинами [12]. Проведен ряд исследований, в которых изучалось влияние различных адипоцитокинов на структурные и функциональные параметры сердца. В частности, опубликованы результаты таких исследований с адипонектином, лептином, резистином [11, 13]. Одним из недостаточно изученных адипоцитокинов является апелин. Проведенные исследования продемонстрировали наличие у апелина кардиопротективных свойств. Установлено, что уровень циркулирующего апелина снижен у больных со стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью [10]. В экспериментальных исследованиях выявлено уменьшение реперфузионного повреждения миокарда при внутривенной инфузии апелина [14], а также улучшение сократительной способности миокарда [3, 6]. Однако связь уровня апелина с ремоделированием сердца у больных ожирением остается неизученной.

Цель исследования — изучить уровень апелина в плазме крови и его связь со структурно-функциональными параметрами сердца у больных абдоминальным ожирением (АО).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 93 пациента с абдоминальным ожирением (IDF, 2005) и 21 человек с нормальной окружностью талии.

У всех пациентов измеряли антропометрические показатели, определяли уровень апелина в плазме

Таблица 1
Уровень апелина в плазме крови у здоровых лиц и у больных АО

Показатель	Здоровые (n=12)	Здоровые с наличием компонентов МС (n=9)	Больные АО (n=93)	P
Уровень апелина в плазме крови, нг/мл, медиана (межквартильный интервал)	0,55 (0,42-0,72)	0,74 (0,71-0,96)	0,70 (0,55-0,94)	$p_{1,2}=0,04$ $p_{1,3}=0,04$

крови. Размеры и объемы камер сердца, систолическую и диастолическую функции желудочков измеряли эхокардиографическим методом на аппарате GE Vivid 7 Dimension.

Полученные данные обрабатывались с использованием программного обеспечения «SPSS Statistics» (версия 17.0). Определение типа распределения при анализе данных производилось с помощью одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты анализа представлены в виде медианы с указанием межквартильных интервалов, учитывая отклонение данных от нормального распределения. При сравнении данных использовались непараметрические методы статистического анализа (критерий Манна – Уитни). Критерием статистической значимости считали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что уровень апелина в плазме крови у больных АО выше, чем у здоровых (0,70 (0,55 – 0,94) и 0,55 (0,42 – 0,72) нг/мл соответственно; $p = 0,04$). У обследованных без АО с наличием отдельных компонентов метаболического синдрома (МС) уровень апелина в плазме крови также выше в сравнении со здоровыми (0,74 (0,71 – 0,96) и 0,55 (0,42 – 0,72) нг/мл соответственно; $p = 0,04$). Результаты сравнительного анализа уровня апелина в указанных группах пациентов представлены в табл. 1.

Проведен корреляционный анализ между уровнем апелина в плазме крови и структурно-функциональными параметрами сердца у больных абдоминальным ожирением. Результаты проведенного анализа продемонстрировали наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем апе-

лина и продольным размером левого желудочка ($r = -0,307$; $p = 0,003$); индексом объема левого предсердия ($r = -0,201$; $p = 0,05$); продольным размером правого предсердия ($r = -0,248$; $p = 0,02$); объемом правого предсердия ($r = -0,261$; $p = 0,01$); площадью правого предсердия ($r = -0,251$; $p = 0,02$); базальным размером правого желудочка ($r = -0,202$; $p = 0,05$); продольным размером правого желудочка ($r = -0,234$; $p = 0,02$). Полученные результаты приведены в табл. 2. Наличие корреляционных связей между уровнем апелина, систолической и диастолической функциями обоих желудочков не выявлено.

Известно, что висцеральный жир имеет большее прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с подкожным жиром [15]. Висцеральная жировая ткань продуцирует большое количество адипоцитокинов, которые играют определяющую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у больных абдоминальным ожирением [1]. Проведен ряд исследований, в которых изучалось влияние различных адипоцитокинов на структурные и функциональные параметры сердца. Наиболее изученными являются адипонектин, лептин и резистин. Однако связь уровня апелина с ремоделированием сердца у больных АО остается неисследованной.

Изучен уровень апелина в плазме крови и его связь со структурно-функциональными параметрами сердца у больных абдоминальным ожирением. Установлено, что уровень апелина в плазме крови у больных с АО выше, чем у здоровых. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными.

В результате проведенного корреляционного анализа выявлено наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем апелина и продольным размером левого желудочка, индексом объема левого предсердия; продольным размером, объемом и площадью правого предсердия; базальным и продольным размерами правого желудочка. Полученные данные позволяют предполагать наличие способности у апелина препятствовать развитию структурных изменений сердца у больных АО. Однако полученные результаты требуют подтверждения с привлечением в исследование большего количества пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Уровень апелина в плазме крови у больных абдоминальным ожирением выше, чем у здоровых.

Таблица 2
Взаимосвязь апелина со структурными показателями сердца у больных АО

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	Статистическая значимость
Продольный размер левого желудочка	-0,307	$p = 0,003$
Индекс объема левого предсердия	-0,201	$p = 0,05$
Продольный размер правого предсердия	-0,248	$p = 0,02$
Объем правого предсердия	-0,261	$p = 0,01$
Площадь правого предсердия	-0,251	$p = 0,02$
Базальный размер правого желудочка	-0,202	$p = 0,05$
Продольный размер правого желудочка	-0,234	$p = 0,02$

2. Установлено наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем апелина и продольным размером левого желудочка, индексом объема левого предсердия; продольным размером, объемом и площадью правого предсердия; базальным и продольным размерами правого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева О. Д., Баженова Е. А., Березина А. В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15. — № 3. — С. 309–313.
2. Ругенко Т. Е., Кутырину И. М. Ожирение как фактор сосудистого ремоделирования // Клин. нефрол. — 2010. — № 3. — С. 62–67.
3. Ashley E. A., Powers J., Chen M. et al. The endogenous peptide apelin potentially improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo // Cardiovasc. Res. — 2005. — Vol. 65 (1). — P. 73–82.
4. Ashrafian H., Athanasiou T., le Roux C. Heart remodeling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry // Heart. — 2011. — Vol. 97. — P. 171–172.
5. Baena-Diez J. M., Byram A. O., Grau M. et al. Obesity and the risk of heart failure // Clin. Cardiol. — 2010. — Vol. 33 (12). — P. 760–764.
6. Dai T., Ramirez-Correa G., Gao W. D. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle // Eur. J. Pharmacol. — 2006. — Vol. 553 (1–3). — P. 222–228.
7. Dale Abel E., Litwin S., Sweeney G. Cardiac Remodeling in Obesity // Physiological Reviews. — 2008. — Vol. 88. — № 2. — P. 389–419.
8. De Simone G. Morbid Obesity and Left Ventricular Geometry // Hypertension. — 2007. — Vol. 49. — P. 7–9.
9. Hoelle G., Saely C. H., Aczel S. et al. Impact of total and central obesity on vascular mortality in patients undergoing coronary angiography // Int. J. Obes. — 2005. — Vol. 29. — P. 785–791.
10. Li Z., Bai Y., Hu J. Reduced apelin levels in stable angina // Intern. Med. — 2008. — Vol. 47(22). — P. 1951–1955.
11. Lieb W., Sullivan L. M., Aragam J. et al. Relation of Serum Leptin With Cardiac Mass and Left Atrial Dimension in Individuals >70 Years of Age // American Journal of Cardiology. — 2009. — Vol. 104. — Is. 4. — P. 602–605.
12. Mattu H. S., Randeve H. S. Role of adipokines in cardiovascular disease // J. of Endocrinology. — 2013. — Vol. 216. — P. 17–36.
13. McManus D., Lyass A., Ingelsson E. et al. Relations of Circulating Resistin and Adiponectin and Cardiac structure and Function: the Framingham Offspring study // Obesity. — 2012. — Vol. 20 (9). — P. 1882–1886.
14. Pisarenko O. I., Serebryakova L. I., Pelogeykina Y. A. et al. In vivo reduction of reperfusion injury to the heart with apelin-12 peptide in rats // Bull. Exp. Biol. Med. — 2011. — Vol. 152 (1). — P. 79–82.
15. Prado C., Vasconcelos G. et al. Evaluation of Visceral and Subcutaneous Fat by Ultrasound and Its Relationship with Clinical and Metabolic Parameters of Insulin Resistance and Subclinical Atherosclerosis // Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases. — 2012. — Vol. 2. — P. 63–69.
16. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1640–1649.

РЕЗЮМЕ

О. В. Листопад, Е. А. Баженова, В. А. Ионин,
О. Д. Беляева, Е. И. Баранова

Апелин и ремоделирование сердца у больных абдоминальным ожирением

Цель исследования — изучить уровень апелина в плазме крови и его связь со структурно-функциональными параметрами сердца у больных абдоминальным ожирением (АО). Обследованы 93 пациента с АО (IDF, 2005) и 21 человек без АО, от 25 до 57 лет. Определяли антропометрические показатели, уровень апелина в плазме крови. Размеры и объемы камер сердца, систолическую и диастолическую функции желудочков измеряли эхокардиографическим методом. Уровень апелина в плазме крови у больных АО выше, чем у здоровых (0,70 (0,55–0,94) и 0,55 (0,42–0,72) нг/мл соответственно; $p=0,04$). У больных АО выявлено наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем апелина и продольным размером левого желудочка ($r=-0,307$; $p=0,003$); индексом объема левого предсердия ($r=-0,201$; $p=0,05$); продольным размером правого предсердия ($r=-0,248$; $p=0,02$); объемом правого предсердия ($r=-0,261$; $p=0,01$); площадью правого предсердия ($r=-0,251$; $p=0,02$); базальным размером правого желудочка ($r=-0,202$; $p=0,05$); продольным размером правого желудочка ($r=-0,234$; $p=0,02$). Уровень апелина в плазме крови у больных АО выше, чем у здоровых. У больных АО выявлено наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем апелина и продольным размером левого желудочка, индексом объема левого предсердия; продольным размером, объемом и площадью правого предсердия; базальным и продольным размерами правого желудочка.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, апелин, ремоделирование сердца.

SUMMARY

O. V. Listopad, E. A. Bazhenova, V. A. Ionin,
O. D. Belyaeva, E. I. Baranova

Apelin and heart remodeling in patients with abdominal obesity

To evaluate plasma concentration of apelin and its correlation with structural and functional heart parameters in patients with abdominal obesity. 93 patients with abdominal obesity (criteria IDF, 2005) and 21 healthy people at the ages from 25 to 57 years old were investigated. Weight, height, waist circumference, and plasma apelin concentration were measured. Dimensions and volume of the cardiac chambers, systolic and diastolic functions of the ventricles were measured with echocardiographic method. Plasma apelin concentration was higher in patients with abdominal obesity as compared to healthy people (0.70 (0.55–0.94) ng/ml and 0.55 (0.42–0.72) ng/ml, respectively; $p=0.04$). There is significant negative correlation between apelin level and longitudinal size of the left ventricle ($r=-0.307$; $p=0.003$); index of the left atrial volume ($r=-0.201$; $p=0.05$); longitudinal size of the left atrium ($r=-0.248$; $p=0.02$); right atrium volume ($r=-0.261$; $p=0.01$); right atrium area ($r=-0.251$; $p=0.02$); basal size of the right ventricle ($r=-0.202$; $p=0.05$); longitudinal size of the right ventricle ($r=-0.234$; $p=0.02$). Plasma apelin concentration was higher in patients with abdominal obesity as compared to healthy people. There were revealed significant negative correlation between apelin level and longitudinal size of left ventricle, index of left atrial volume, longitudinal size of left atrium, right atrium volume, right atrium area, basal size of right ventricle, and longitudinal size of right ventricle.

Keywords: Abdominal obesity, apelin, heart remodeling.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616-056.257:577.175.532]:575

Д. Л. Бровин, Е. А. Баженова,
Р. Э. Попов, О. Д. Беляева,
А. В. Березина, Т. Л. Каронова,
Н. А. Корельская, Т. Г. Иванова,
С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова,
О. А. Беркович, Е. В. Шляхто

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОН-СИНТА- ЗЫ У БОЛЬНЫХ АБДОМИ- НАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время абдоминальное ожирение (АО) рассматривают как один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2-го типа [21, 22]. Установлено, что висцеральная жировая ткань, в том числе жировая ткань абдоминальной области, вырабатывает различные адипоцитокينات [5, 8] и компоненты локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), активность которых у пациентов с АО повышена [1, 7].

Изменение активности компонентов РААС не только связано с увеличением массы жировой ткани и/или присоединением артериальной гипертензии (АГ), но и генетически детерминировано [11, 12, 17].

В настоящее время много исследований посвящено изучению полиморфизмов генов, оперирующих в РААС. Одним из таких полиморфизмов является С-344Т-(СУР11В2)-полиморфизм гена альдостерон-синтазы [3, 11].

По результатам ряда исследований, носительство -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы ассоциировано с АГ, увеличением активности компонентов РААС [4, 14]. Вместе с тем, по данным других авторов, не выявлены ассоциации между С-344Т-полиморфизмом гена альдостерон-синтазы и увеличением активности РААС, риском развития сердечно-сосудистой патологии, тяжелой резистентной АГ [10, 18].

На сегодняшний день выполнено немного исследований, посвященных изучению С-344Т-полиморфизма гена альдостерон-синтазы у пациентов с АО и метаболическим синдромом, и их результаты противоречивы [6, 13, 19].

Таким образом, целью работы было оценить распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных АО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 140 больных АО (IDF, 2005) (90 женщин и 50 мужчин), жителей Санкт-Петербурга. Средний возраст больных АО составил $44,6 \pm 0,6$ года, окружность талии (ОТ) у мужчин была $111,2 \pm 1,7$ см, у женщин – $98,8 \pm 1,4$ см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²) [2]. При этом за нормальную массу тела принимали ИМТ $18,5 - 24,9$ кг/м², ИМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² расценивали как избыточную массу тела, а за ожирение принимали показатель $ИМТ \geq 30$ кг/м².

Отягощенная по сердечно-сосудистой патологии наследственность была выявлена у 91 % пациентов с АО. Курили 36,6 % больных АО. Метаболический синдром (МС) (IDF, 2005) был верифицирован у 49,2 % пациентов с АО. Среди больных АО и МС у 77,6 % пациентов была выявлена АГ (при этом среди всех больных АО, как с метаболическим синдромом, так и без МС, АГ наблюдалась у 49,7 % пациентов), у 67,2 % была обнаружена гипертриглицеридемия, у 43,1 % – нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа, и у 62,1 % пациентов с АО и МС отмечался сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Группу сравнения составили 56 обследованных (38 женщин и 18 мужчин) без АО и АГ (средний возраст – $41,0 \pm 1,1$ года).

Активность ренина плазмы (АРП) и концентрацию альдостерона плазмы крови оценивали методом радиоиммунного анализа (*Immunotech*, Франция). Уровень инсулина сыворотки крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (*DRG*, США). Липидный спектр сыворотки крови, уровень глюкозы плазмы крови оценивали на анализаторе «COBAS INTEGRA 400/700/800» (Германия). Для оценки уровня инсулинорезистентности использовалась малая модель гомеостаза (Homeostasis Model, НОМА) с вычислением индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР [15]. Полиморфизм С-344Т-гена альдостерон-синтазы определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом [9].

При статистической обработке использовали программы «SPSS 17.0RU» и «Statistika» для Windows (версия 5.5). Данные представлены как среднее \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Анализ частотных характеристик качественных показателей проводился с помощью непараметрического метода Фишера. Для выявления связей между исследуемыми параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Для описания относительного риска раз-

вития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Критерием статистической значимости полученных результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

АРП у больных АО была выше, чем у обследованных без АО ($3,0 \pm 0,4$ и $1,8 \pm 0,8$ нг/мл/ч; $p = 0,007$). Уровень альдостерона плазмы крови ($169,1 \pm 15,0$ и $114,7 \pm 13,2$ пг/мл; $p > 0,05$) и соотношение «альдостерон/ренин» ($11,6 \pm 1,2$ и $21,5 \pm 4,8$; $p > 0,05$) у пациентов с АО и в группе сравнения не различались.

АРП была выше ($3,3 \pm 0,4$ и $1,7 \pm 0,2$ нг/мл/ч; $p = 0,002$), а соотношение «альдостерон/ренин» ($10,5 \pm 1,5$ и $12,8 \pm 1,8$; $p > 0,05$) ниже у пациентов с АО и сопутствующей АГ, чем у больных АО без АГ. Уровень альдостерона плазмы крови в исследуемых группах пациентов не различался ($153,9 \pm 10,6$ и $166,7 \pm 13,3$ пг/мл; $p > 0,05$).

Распределение С-344С-, С-344Т-, Т-344Т-генотипов и встречаемость -344С- и -344Т-аллелей гена альдостерон-синтазы у больных АО и в общей популяции не различались (табл. 1).

У больных АО, носителей различных генотипов гена альдостерон-синтазы, ИМТ, ОТ, липидный спектр сыворотки крови, уровни глюкозы плазмы и инсулина сыворотки крови, АРП, уровень альдостерона плазмы крови и соотношение «альдостерон/ренин» не различались ($p > 0,05$) (табл. 2). При этом уровень артериального давления, как систолического (САД), так и диастолического (ДАД), был выше у носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы, чем у носителей -344С-аллеля исследуемого гена (табл. 2). Были выявлены положительные корреляционные связи между уровнем САД и АРП ($r = 0,2$; $p = 0,003$), а также между уровнем ДАД и АРП ($r = 0,1$; $p = 0,003$) у больных АО.

Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы была оценена в группе больных АО с сопутствующей АГ и без АГ. У больных АО с сопутствующей АГ встречаемость -344Т-аллеля была выше, а генотипа С-344С — ниже, чем у пациентов с АО без сопутствующей артериальной гипертензии (табл. 3).

Распределение С-344С-, С-344Т- и Т-344Т-генотипов и встречаемость -344С- и -344Т-аллелей гена альдостерон-синтазы у пациентов с АО и МС и у пациентов с АО без метаболического синдрома не различалось ($p > 0,05$).

Учитывая выявленную нами связь между активностью РААС и уровнями САД и ДАД, а также большую встречаемость -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы у больных АО и сопутствующей АГ, чем у пациентов с АО без АГ, был рассчитан риск развития АГ у больных АО, носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы. Было установлено, что риск

Таблица 1

Распределение С-344С-, С-344Т-, Т-344Т-генотипов и встречаемость -344С- и -344Т-аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением и в общей популяции

Генотип	Группа		P
	общая популяция (n = 126)	больные АО (n = 140)	
С-344С, %	16,7	10,5	>0,05
С-344Т, %	51,6	48,7	>0,05
Т-344Т, %	31,7	40,8	>0,05
Алели			
-344С	0,42	0,35	>0,05
-344Т	0,58	0,65	>0,05

развития АГ у этих пациентов увеличивается в 13,46 раза (OR = 13,46; 95 % CI 3,01÷59,04; $p = 0,004$).

Одной из значимых причин АГ является генетически обусловленное увеличение активности фермента альдостерон-синтазы, в том числе ассоциированное с С-344Т-(СУР11В2)-полиморфизмом гена альдостерон-синтазы [14]. При этом носительство -344Т-аллеля и Т-344Т-генотипа данного гена связано с развитием АГ, гипертрофии левого желудочка и риском ишемического инсульта [16, 23, 24].

В нашем исследовании распределение Т-344С-, С-344С- и Т-344Т-генотипов и встречаемость -344Т- и -344С-аллелей гена альдостерон-синтазы во всех исследуемых группах не различались ($p > 0,05$). Однако была выявлена ассоциация между наличием АГ и носительством -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы: у больных АО с сопутствующей АГ -344Т-аллель гена альдостерон-синтазы встречался чаще, чем у пациентов с АО без АГ, что подтверждается данными ряда исследований [4, 24].

Таблица 2

Антропометрические параметры, уровни артериального давления, показатели липидного и углеводного обмена, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных абдоминальным ожирением – носителей различных генотипов гена альдостерон-синтазы

Показатель	Генотип гена альдостерон-синтазы		P
	С-344С (n = 15)	Т-344Т + С-344Т (n = 132)	
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8±1,2	32,1±0,8	>0,05
Окружность талии, см	101,7±3,2	102,5±2,8	>0,05
Систолическое АД, мм рт. ст.	124,4±4,8	133,6±2,9	0,04
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78,8±2,6	84,1±1,2	0,04
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,3±0,1	1,3±0,1	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,2	1,7±0,2	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,3	5,6±0,2	>0,05
Инсулин, мМЕ/мл	6,2±1,7	4,0±0,2	>0,05
НОМА-ИР	25,1±5,9	18,0±1,0	>0,05
Активность ренина плазмы, нг/мл/ч	2,6±0,9	2,8±0,5	>0,05
Уровень альдостерона, пг/мл	119,5±19,6	148,0±15,3	>0,05
Соотношение "альдостерон/ренин"	86,3±26,8	120,4±13,8	>0,05

Таблица 3

Распределение С-344С, С-344Т, Т-344Т-генотипов и встречаемость -344С- и -344Т-аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением с сопутствующей артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии

Генотип	Больные абдоминальным ожирением		P
	артериальная гипертензия (+) (n=70)	артериальная гипертензия (-) (n=70)	
С-344С, %	2,9	15,2	0,008
С-344Т, %	51,4	43,5	>0,05
Т-344Т, %	45,7	40,6	>0,05
Алтели			
-344С	0,34	0,28	>0,05
-344Т	0,72	0,48	0,006

Вместе с тем было установлено, что у больных АО, носителей -344Т-аллеля исследуемого гена, уровни САД, и ДАД были выше, чем у носителей -344С-аллеля этого гена. При проведении математического анализа было выявлено, что у больных АО, носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы, риск развития АГ увеличивается в 13,46 раза. В некоторых работах также выявили увеличение уровней САД и ДАД у носителей -344Т-аллеля данного гена [4]. Однако большинство авторов отмечают ассоциацию между носительством -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы и увеличением только САД [23, 24].

Таким образом, в нашем исследовании установлена непосредственная связь между носительством -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы и риском развития АГ у пациентов с АО, жителей Санкт-Петербурга.

ВЫВОДЫ

1. Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением и в общей популяции не различались.

2. У больных абдоминальным ожирением — носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы — чаще встречалась артериальная гипертензия, чем у носителей С-344С- и С-344Т-генотипов этого гена.

3. Носительство -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы ассоциируется с увеличением риска развития артериальной гипертензии у больных абдоминальным ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженова Е. А., Беляева О. Д., Березина А. В. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19. — № 5. — С. 389 — 396.

2. Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Бабенко А. Ю. Эндокринология: учеб. для мед. вузов. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 398 с.

3. Alvarez-Madrazo S. L., Mackenzie S. M., Davies E. et al. Common polymorphisms in the CYP11B1 and CYP11B2 genes:

evidence for a digenic influence on hypertension // Hypertension. — 2013. — Vol. 61 (1). — P. 232 — 239.

4. Barbato A., Russo P., Siani A. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22 (10). — P. 1895 — 1901.

5. Batra A., Siegmund B. Role of visceral fat. // Dig. Dis. — 2012. — Vol. 30. — № 1. — P. 70 — 74.

6. Belline N. M., Foucn L., Fumeron F. et al. Association of the -344 T>C and the 3097 G>A polymorphisms of CYP11B2 gene with hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in French population // Am. J. Hypert. — 2010. — Vol. 23 (6). — P. 660 — 667.

7. Cassis L. A., Police S. B., Yiannikouris F., Thatcher S. E. Local Adipose Tissue Renin-Angiotensin System // Curr. Hypertens. — 2008. — Vol. 10. — № 2. — P. 93 — 98.

8. Fuentes E., Fuentes F., Vilahur G. et al. Mechanisms of Chronic State of Inflammation as Mediators That Link Obese Adipose Tissue and Metabolic Syndrome // Mediator Inflamm. — 2013. — Vol. 2013. — P. 11.

9. Gu D., Ge D., He J. et al. Haplotypic analyses of the aldosterone synthase gene CYP11B2 associated of stage-2 hypertension in northern Han Chinese // Clin. Genet. — 2004. — Vol. 66 (5). — P. 409 — 416.

10. Hlubočka Z., Jachymova M., Heller S. et al. Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension // Physiol Res. — 2009. — Vol. 58 (6). — P. 785 — 792.

11. Ji L., Cai X., Zhang L. et al. Association between polymorphism in the renin-angiotensin-aldosterone system genes and essential hypertension in the Han Chinese Population // Plos. one. — 2013. — Vol. 28. — № 8 (8). — P. e72701.

12. Kim H. K., Lee H., Kwon J. T., Kim H. J. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2014. — № 16. — pii: 1470320313516174. [Epub ahead of print]

13. Kim Y. R., Kim S. H., Kang S. H. et al. Association of CYP11B2 polymorphisms with metabolic syndrome patients // Biomed. Rep. — 2014. — Vol. 2 (5). — P. 749 — 754.

14. Li Y., Yang P., Wu S. L. et al. Effect of CYP11B2 gene -344T/C polymorphism on renin-angiotensin-aldosterone system activity and blood pressure response to hydrochlorothiazide // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. — 2012. — Vol. 29 (1). — P. 68 — 71.

15. Matthews D., Hosker J., Rudeski D. et al. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in men // Diabetologia. — 1995. — Vol. 28. — № 7. — P. 412 — 419.

16. Munshi A., Sharma V., Kaul S. et al. Association of the -344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke // J. Neurol. Sci. — 2010. — Vol. 296 (1 — 2). — P. 34 — 38.

17. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J. et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals // DNA Cell. Biol. — 2013. — Vol. 32 (8). — P. 435 — 444.

18. Payne J. R., Dhamrait S. S., Toor I. S. et al. The -344T>C promoter variant of the gene for aldosterone synthase (CYP11B2) is not associated with cardiovascular risk in a prospective study of UK healthy men // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 174 (1). — P. 81 — 86.

19. Russo P., Lauria F., Loguercio M. et al. -344C/T Variant in the promoter of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) is associated with metabolic syndrome in men // Am. J. Hypert. — 2007. — Vol. 20 (2). — P. 218 — 222.

20. Saidi S., Mahjoub T., Almawi W. Y. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2010. — Vol. 11 (3). — P. 180 — 186.

21. *Scharma A. M.* The Obese Patient with Diabetes Mellitus: from Research Targets to Treatment Options // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119. — № 5 (Suppl. 1). — P. S17–S23.

22. *Shields M., Tremblay V. S., Janssen I.* Abdominal Obesity and Cardiovascular disease Risk Factors within Body Mass Index Categories // *Health Reports.* — 2012. — Vol. 23. — № 2. — P. 7–15.

23. *Sookoian S., Gianotti T. F., Gonzales C. D. et al.* Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis // *J. Hypert.* — 2007. — Vol. 25 (1). — P. 5–13.

24. *Tiago A. D., Badenhorst D., Nkeh B. et al.* Impact of renin-angiotensin-aldosterone system gene variants on the severity of hypertension in patients with newly diagnosed hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16 (12). — P. 1006–1010.

РЕЗЮМЕ

Д. Л. Бровин, Е. А. Баженова, Р. Э. Попов, О. Д. Беляева, А. В. Березина, Т. Л. Каронова, Н. А. Корельская, Т. Г. Иванова, С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова, О. А. Беркович, Е. В. Шлякто

Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением

Обследованы 140 больных абдоминальным ожирением (АО) (IDF, 2005), жителей Санкт-Петербурга ($44,6 \pm 0,6$ года). У 49,2% пациентов с АО был выявлен метаболический синдром (МС) (IDF, 2005). Самым частым компонентом МС у больных АО была артериальная гипертензия (АГ). Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных АО и в группе сравнения (56 обследованных без АО, $41,0 \pm 1,1$ года) не различались ($p > 0,05$). Уровни артериального давления (АД), как систолического, так и диастолического, были выше у носителей -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы. Активность ренина плазмы крови, уровень альдостерона плазмы крови, антропомет-

рические параметры, показатели липидного спектра сыворотки крови и углеводного обмена у пациентов с АО, носителей различных генотипов гена альдостерон-синтазы, не различались. Носительство -344Т-аллеля гена альдостерон-синтазы у больных АО ассоциировано с увеличением риска развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, полиморфизм, альдостерон-синтаза.

SUMMARY

D. L. Brouin, E. A. Bazhenova, R. E. Popov, O. D. Belyaeva, A. V. Berezina, T. L. Karonova, N. A. Korelskaya, T. G. Ivanova, S. N. Pchelina, E. I. Baranova, O. A. Berkovich, E. V. Schlyakhto

Distribution of genotypes and alleles of the aldosterone-synthase gene in patients with abdominal obesity

We observed 140 patients with abdominal obesity (AO) (IDF, 2005), the residents of St. Petersburg (44.6 ± 0.6 years). Metabolic syndrome (MS) (IDF, 2005) was diagnosed in 49.2% of patients with AO. The most frequent component of MS in patients with AO was arterial hypertension (AH). The distribution of genotypes and -alleles of the aldosterone-synthase gene in patients with AO and in the comparison group (56 subjects without AO, 41.0 ± 1.1 years) didn't differ ($p > 0.05$). Levels of both systolic and diastolic blood pressure (BP) were higher in carriers of -344T allele of aldosterone-synthase gene. Plasma renin activity, plasma aldosterone and glucose levels, anthropometric parameters, serum blood lipids and carbohydrate metabolism indices in obese patients with different genotypes of aldosterone-synthase gene didn't differ. -344T allele of aldosterone-synthase gene in patients with AO is associated with the increased risk of AH.

Keywords: Abdominal obesity, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, polymorphism, aldosterone-synthase.

© Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко, 2015 г.
УДК [612.438:612.57]-092.4

**Д. В. Васендин, С. В. Мичурина,
И. Ю. Ищенко**

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТИМУСЕ В АНАБОЛИЧЕ- СКОЙ ФАЗЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙ- СТВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Сибирский государственный университет геосистем и технологий, г. Новосибирск; Новосибирский научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

ВВЕДЕНИЕ

Тимус, являясь центральным органом лимфоидной (иммунной) системы и эндокринной железой одновременно, представляет собой, по-существу,

связующее звено между этими двумя органами системами, ответственными за осуществление процессов адаптации к различным факторам окружающей среды, в том числе и к такому, как высокая внешняя температура. Всестороннее изучение структурных основ и регуляторных механизмов регенерации биологических тканей обеспечивает теоретическое обоснование для разработки новых технологий стимуляции репаративных процессов, что увеличивает возможность направленного на восстановление органов и тканей воздействия.

Целью исследования было выявить и оценить особенности структурных изменений в тимусе крыс Вистар в восстановительном периоде после проведения экспериментальной гипертермии (ЭГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовались крысы-самцы Вистар, по 15 животных в каждую временную точку. Разогревание экспериментальных животных

производилось в полном соответствии со «Способом экспериментального моделирования обшей гипертермии у мелких лабораторных животных» [8].

Тимус фиксировали в растворе по Телесницкому, обезжизивали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в смесь парафина с добавлением воска. Срезы изготавливали на ротационном микротоме, окрашенные препараты заключали в канадский бальзам. Определение относительной площади коркового вещества, капсулы и междольковых перегородок проводили на срезах толщиной 10 мкм, окрашенных гематоксилином Майера и эозином, используя метод наложения точечных морфометрических сеток [1]. Срезы морфометрировали при увеличении $\times 16$, морфометрию железистых образований проводили при увеличении $\times 200$. Клеточный состав тимуса изучали на срезах толщиной 5 мкм, окрашенных азуром II и эозином. При увеличении $\times 1000$ подсчитывали абсолютное количество клеток на стандартной площади 4500 мкм², дифференцируя следующие клеточные элементы: иммунобласты, средние и малые лимфоциты, клетки с фигурами митозов, клетки с пикнотическими ядрами, эпителиальные клетки, макрофаги.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением параметрического t-критерия Стьюдента [6]. Результаты обработаны при помощи пакета программ «Statistica 7.0». Различия сравниваемых показателей принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Экспериментальные работы выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для лабораторных или иных целей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши наблюдения показали, что воздействие на организм крыс ЭГ приводит к выраженным изменениям на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации органа. Выявленные нами изменения описаны Ю. В. Пахомовой как катаболическая фаза постгипертермического периода, соответствующая в нашем эксперименте острому (5 ч, 3 сут.), и анаболическая, соответствующая восстановительному (7-е и 14-е сут.) постгипертермическому периоду [5].

Так, нами установлено, что при остром воздействии на организм высокой внешней температуры формируется острая (акцидентальная) инволюция тимуса в стадии гипотрофии, основу морфогенеза

которой составляет атрофический процесс, приводящий к уменьшению массы и объема органа, уменьшению размеров коркового вещества, угнетению лимфоцитопоэтической функции и усилению гибели лимфоцитов по типу апоптоза, что приводит, в конечном итоге, к снижению численности лимфоидной популяции в тимусе. Воздействие гипертермического фактора влечет за собой нарушение целостности гематотимического барьера, что является одним из основных патогенетических механизмов акцидентальной трансформации тимуса. Увеличение проницаемости гематотимического барьера морфологически проявляется увеличением объемной плотности микропиноцитозных везикул в эндотелии кортикальных капилляров и плазмочитарно-макрофагальной инфильтрацией перикапиллярных зон коркового слоя — это делает возможным проникновение в корковое вещество и капсулу тимуса антигенов, В-лимфоцитов, эозинофилов. Одновременно с этим обнаружены признаки усиления секреции тимопоэтических пептидов из ретикулярных эпителиальных клеток премедулярной и субкапсулярной зон тимуса, необходимых для обеспечения полноценного иммуногенеза. Субклеточные признаки повреждения Т-клеток и макрофагов со снижением фагоцитарной способности при воздействии гипертермического раздражителя сочетаются с нарушениями citoархитектоники клеток эпителия, эндотелия и септ, развитием на этом фоне реактивного склероза стромы. Эндокринный эпителий тканей, сопровождаемый развитием эпителиальных канальцев и увеличением частоты обнаружения паразитовидноподобных структур, свидетельствует об участии железистых образований в адаптивных реакциях тимуса на воздействие гипертермического стресса [2, 4].

К 7-м суткам после проведения ЭГ относительная масса вилочковой железы незначительно возросла по сравнению с группой «ЭГ + 3 сут.» и достигла контрольного уровня, что составило $0,15 \pm 0,02$ % по отношению к весу животного. Морфометрическое исследование структурно-функциональных зон тимуса выявило тенденцию к увеличению удельной площади коркового вещества и тенденцию к снижению относительных размеров мозгового слоя по сравнению с группой «ЭГ + 3 сут.», что привело к незначительному росту К/М-индекса.

Абсолютное количество клеточных элементов на стандартной площади на 7-е сутки постгипертермического периода в субкапсулярной зоне коркового вещества продолжало поддерживаться на низком уровне (на 12 % ниже показателя у контрольной группы животных). Во внутренней зоне коры и в мозговом слое отмечена тенденция к увеличению этого параметра. Абсолютное количество лимфоидных клеточных элементов

на стандартной площади 4500 мкм² оставалось низким (по сравнению с контрольным уровнем) в обеих зонах коркового вещества: на 13 % в субкапсулярной зоне и на 17 % во внутренней зоне. При этом относительные параметры сохранялись на уровне соответствующих показателей у интактных животных.

На 7-е сутки после воздействия ЭГ во всех зонах тимуса отмечалось дальнейшее падение абсолютного количества зрелых лимфоидных клеток. В результате этого абсолютное количество малых лимфоцитов оказалось меньше (по сравнению с группой контроля): на 44 % в субкапсулярной зоне коркового слоя, на 40 % во внутренней зоне коры, на 52 % в мозговом веществе (стандартная площадь – 4500 мкм²). Относительные показатели придерживались такой же направленности. На фоне снижения абсолютного количества зрелых лимфоидных клеток обнаружен рост абсолютного и относительного числа средних лимфоцитов во всех структурно-функциональных зонах. В результате абсолютное количество этих малодифференцированных лимфоцитов на стандартной площади превысило группу контроля: более чем в 2 раза в субкапсулярной зоне коркового вещества; на 127 % во внутренней зоне коры; более чем в 3 раза в мозговом слое тимуса. Отмечен пониженный уровень абсолютного количества иммунобластов в мозговом веществе по сравнению с контролем (на 53 %). Обнаружено увеличение (почти в 2 раза) абсолютного и относительного числа клеток, содержащих фигуры митозов, в субкапсулярной зоне коры.

Изменения содержания клеток с пикнотическими ядрами были незначительными.

На 7-е сутки после ЭГ почти в 2 раза снизилось абсолютное число макрофагов в субкапсулярной зоне коры (по сравнению с контролем).

Изменения абсолютного числа эпителиальных клеток во всех зонах тимуса были незначительными. Наряду с целыми эпителиальными клетками, продолжали встречаться клетки с признаками разрушений.

Морфометрический анализ препаратов тимуса на светооптическом уровне выявил тенденцию к снижению относительной площади железистых образований. Наряду с эпителиальными тяжами и тельцами Гассала, встречались трубчатые образования с многослойным эпителием. Отмечено снижение отежности периваскулярных пространств капилляров и венул. Светооптически в периваскулярных пространствах обнаружено значительное число лимфоидных клеточных элементов и выявлены плазматические клетки.

Тучные клетки, с I преимущественной степенью дегрануляции, выявлены в соединительнотканых прослойках и капсуле тимуса.

14-е сутки постгипертермического периода характеризовались восстановлением относительной массы тимуса до контрольного показателя, который составил $0,16 \pm 0,01$ % от веса тела животного. Дальнейшее увеличение удельной площади коркового слоя и уменьшение размеров мозгового вещества к этому сроку привело к тому, что К/М-индекс достоверно превысил контрольное значение. Общая численная плотность клеточных элементов во всех зонах тимуса, и в частности клеток лимфоидного ряда, постепенно возросла и достигла контрольных значений.

На 14-е сутки после ЭГ абсолютное количество зрелых лимфоцитов увеличилось во всех зонах тимуса, но только в корковом слое этот параметр восстановился до уровня показателя у интактных животных. В мозговом веществе он оказался ниже контроля на 23 %. При этом относительные количества малых лимфоцитов по-прежнему оставались ниже контрольного уровня.

Абсолютное число средних лимфоцитов, наоборот, уменьшилось по сравнению с группой «ЭГ + 7 сут.», но все же превысило группу интактных животных: почти в 2 раза в субкапсулярной зоне коркового вещества и во внутренней зоне коры, на 172 % в мозговом слое. Относительные количества этих малодифференцированных лимфоцитов также превысили контрольные уровни во всех зонах тимуса. Отмеченное к 14-м суткам долевое соотношение малых и средних лимфоцитов, по-видимому, отражает направленность восстановления баланса процессов созревания и миграции тимоцитов в исследованном органе. Во внутренней зоне коры на 14-е сутки после ЭГ оказалось повышенным абсолютное (на 143 %) и относительное число иммунобластов по сравнению с контролем.



Рис. 1. Тимус крыс группы «ЭГ + 14 сут.». Трубчатые железистые структуры в мозговом веществе. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Объектив 40, окуляр 10

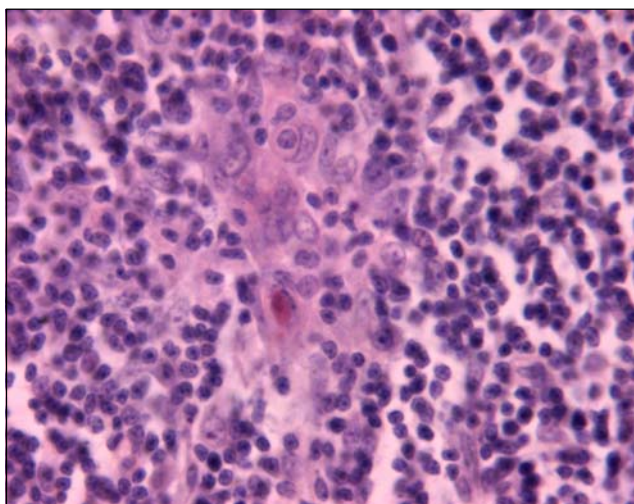


Рис. 2. Тимус крыс группы «ЭГ + 14 сут.». Тельца Гассаля, находящееся в контакте с железистым образованием. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Объектив 40, окуляр 10

К этому сроку во всех зонах тимуса абсолютное число клеток с пикнотическими ядрами и количество макрофагов практически не отличались от группы интактных животных.

Во внутренней зоне коркового вещества отмечено достоверное уменьшение абсолютного (на 52 %) и относительного числа клеток с фигурами митозов. Содержание эпителиальных клеток на стандартной площади к 14-м суткам после ЭГ осталось на уровне контроля.

Морфометрическое исследование на светоптическом уровне показало достоверное снижение (на 61 %) относительной площади железистых

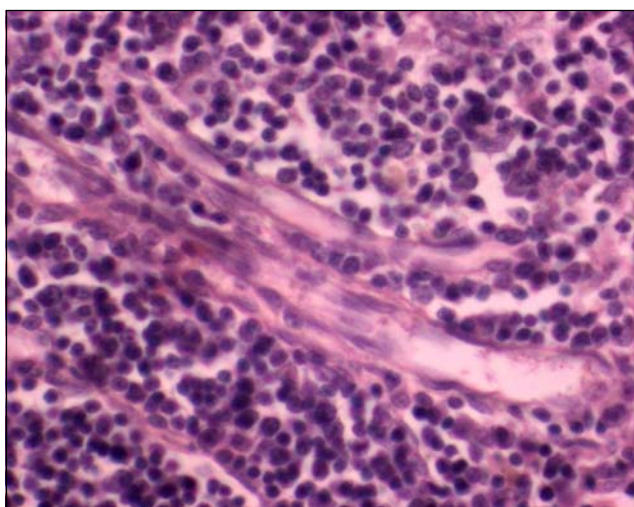


Рис. 3. Тимус крыс группы «ЭГ + 14 сут.». Отсутствие отечности периваскулярных пространств. Наличие в периваскулярном пространстве плазматических клеток. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Объектив 40, окуляр 10

образований. К концу восстановительного периода относительная площадь эпителиальных железистых структур уменьшилась настолько, что оказалась ниже контрольного уровня. По-видимому, это свидетельствует об отсутствии острой необходимости усиления секреции тимических гормонов к 14-м суткам после ЭГ [3]. Наряду со скоплениями эпителиальных клеток, не окруженных капсулой, встречались трубчатые эпителиальные каналы, стенка которых состояла из многослойного эпителия и была окружена капсулой (рис. 1).

В мозговом веществе встречались тельца Гассаля (рис. 2).

Светооптически отмечено значительное снижение отечности периваскулярных пространств и восстановление дренажа интерстиция в виде сужения их просветов. В периваскулярных эпителиальных клетках выявлены большие вакуоли.

В периваскулярных пространствах обнаружено значительное число лимфоидных клеточных элементов, а также выявлены активные плазматические клетки (рис. 3).

Таким образом, нами установлено, что к концу острого периода (3-и сутки после ЭГ) у крыс развивается временная, или акцидентальная, инволюция тимуса. Это можно объяснить резким превалированием в тканях органа катаболических процессов, интенсификация которых обусловлена возросшими уровнями кортикостерона и инсулина [5]. Глюкокортикоидные гормоны являются стимуляторами СТГ, в результате чего «катаболическая» фаза синдрома адаптации инициирует его «анаболическую» фазу [7]. Воздействие высокими внешними температурами, с одной стороны, вызывает развитие стресс-реакции, а с другой стороны, непосредственно является значительным повреждающим фактором. При этом происходит выброс Т-лимфоцитов в кровь и массовая гибель лимфоидных элементов в самом органе, особенно в корковом веществе [9]. Увеличение количества молодых форм лимфоидных клеток (бластов и средних лимфоцитов), выявленное в нашем исследовании, может быть связано с усилением пролиферации в тимусе и свидетельствует об активизации лимфопоэтической функции органа на данном этапе после ЭГ. В преодолении напряженного состояния при ЭГ значительное участие принимают железистые структуры эпителиального компартмента, секреторные тимические гормоны. Однако к концу анаболической фазы постгипертермического периода восстановления баланса процессов созревания и миграции тимоцитов в органе еще не произошло. Поэтому можно говорить только о значительном восстановлении структуры самого тимуса к концу 14-х суток после проведения экспериментальной гипертермии.

В последующем (7-е и 14-е сут.) постгипертермическом периоде происходит восстановление структуры гематотимического барьера тимуса, снижение отечности периваскулярных и интерстициальных пространств в нем, появление большого количества эпителиальных клеток с признаками неизменной структурной организации, что свидетельствует об ослаблении деструктивных процессов и об усилении дренажа межклеточных пространств в органе.

Последствия воздействия ЭГ являются обратимыми: на 14-е сутки после проведения ЭГ происходит восстановление относительного веса тимуса, увеличивается относительная площадь коркового вещества, возрастает в нем общее содержание клеток до контрольного уровня, и в первую очередь — лимфоцитов; при этом увеличение количества средних лимфоцитов во всех зонах органа на фоне повышенного числа иммунобластов в корковом веществе свидетельствует об активизации лимфопоэтической функции тимуса и ускорении созревания имеющихся тимоцитов.

К 14-м суткам после ЭГ полного восстановления тимуса не происходит:

- к этому сроку еще не исчезают признаки деструктивных процессов в органе;

- долевое соотношение средних и малых лимфоцитов во всех зонах тимуса еще не достигает контрольного уровня, что позволяет говорить лишь о направленности восстановления баланса процессов созревания и миграции тимоцитов во всем органе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Автаңдилов Г. Г.* Медицинская морфометрия: руководство. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. *Васендин Д. В., Мичурина С. В., Ищенко И. Ю.* Особенности структурных изменений в корковом веществе тимуса в катаболической фазе после воздействия экспериментальной гипертермии // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. — 2013. — Т. XX. — № 1. — С. 27–31.
3. *Кветной И. М., Ярилин А. А., Полякова В. О. и др.* Нейроиммуноэндокринология тимуса. — СПб.: ДЕАН, 2005. — 160 с.

4. *Мичурина С. В., Васендин Д. В., Ищенко И. Ю.* Особенности структурных и микроструктурных изменений в тимусе в «катаболической» фазе после воздействия экспериментальной гипертермии // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. — 2013. — Т. XX. — № 3. — С. 20–25.

5. *Пахомова Ю. В.* Системные механизмы метаболизма при общей управляемой гипертермии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 33 с.

6. *Плохинский Н. А.* Биометрия. — М.: Изд-во МГУ, 1970. — 367 с.

7. *Селятицкая В. Г., Обухова Л. А.* Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов. — Новосибирск: СО РАМН, 2001. — 168 с.

8. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных / А. В. Ефремов, Ю. В. Пахомова, Е. А. Пахомов [и др.] // Изобретения. Полезные модели. — 2001. — № 10. — С. 43–45.

9. *Ярилин А. А.* Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов // Иммунология. — 2004. — № 5. — С. 312–320.

РЕЗЮМЕ

Д. В. Васендин, С. В. Мичурина, И. Ю. Ищенко

Структурные изменения в тимусе в анаболической фазе после воздействия экспериментальной гипертермии

В анаболической фазе постгипертермического периода происходит восстановление структуры гематотимического барьера тимуса, снижение отечности периваскулярных и интерстициальных пространств в нем, появление большого количества эпителиальных клеток с признаками неизменной структурной организации, что свидетельствует об ослаблении деструктивных процессов и об усилении дренажа межклеточных пространств в органе.

Ключевые слова: тимус, общая гипертермия, крысы Вистар, инволюция.

SUMMARY

D. V. Vasendin, S. V. Michurina, I. Yu. Ishchenko

Structural changes in the thymus in the anabolic phase after exposure to experimental hyperthermia

In the anabolic phase of postoperational period, restoration of the structure of the blood-thymic thymus barrier, reduced edema of perivascular and interstitial spaces in the thymus barrier, and emergence of a large number of epithelial cells with signs of unmodified structural organization are observed, indicating weakening of the destructive processes and increasing drainage of interstitial spaces in the body.

Keywords: thymus, general hyperthermia, Vistar rats, involution.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616.34+616.9(470.23-2):312.2

**Е. А. Кожухова, Н. В. Андреева,
Т. В. Беляева, В. Д. Иващенко**

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУР- ГЕ: ДИНАМИКА ЭТИОЛОГИ- ЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ХА- РАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Городской центр по профилактике и борьбе с инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В Санкт-Петербурге в период последнего эпидемического подъема заболеваемости острой дизентерией в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) у госпитализированных взрослых больных лидировал шигеллез Флекснера, ставший, в силу своих патогенетических особенностей [9, 13, 14], преимущественной причиной тяжелого течения и летальности [3, 5]. В то же время существенным оставался удельный вес летальных случаев дизентерии, диагностированной только по клинико-гистоморфологическим признакам [7].

Выяснение этиологии ОКИ предполагает использование методов детекции энтеропатогенов или специфических антител к ним. Золотым стандартом верификации бактериальных диарей признан культуральный метод. Стандартным способом обследования на ротавирусную инфекцию остается выявление ротавирусного антигена (РВА) в фекалиях больного методом ИФА, с началом широкого использования которого имеет место существенный рост случаев регистрации этой нозоформы [1, 8]. Методы оценки прироста титра специфических гуморальных антител при ОКИ имеют существенно меньшее диагностическое значение, так как не относятся к ранним и зависят от иммунного статуса пациента. В последнее время в практику здравоохранения, в том числе в Санкт-Петербурге, внедряется молекулярно-биологический метод на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий на ранних сроках болезни в фекалиях пациента улавливать специфические участки генома как бактериальных, так и вирусных энтеропатогенов [11, 12]. Однако с учетом этиопатогенетических особенностей ОКИ [5] интерпретация результатов в ряде случаев может быть затруднительной [4]. Таким образом, при широком арсенале

возможностей лабораторной диагностики проблеме ОКИ делают неоднозначной, с одной стороны, значительная вариабельность выявляемых энтеропатогенов, с другой — остающаяся достаточно весомой доля ОКИ в структуре летальности от инфекционных заболеваний [2, 6].

Цель исследования — анализ динамики этиологической структуры ОКИ с летальным исходом в Санкт-Петербурге и характеристика течения тяжелых форм инфекции у взрослых больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По протоколам патоморфологических вскрытий за два трехлетних периода (эпидемиологического неблагополучия и благополучия по дизентерии: 2002 — 2004 гг. и 2008 — 2010 гг. соответственно) проанализировали этиологическую структуру ОКИ с летальным исходом у госпитализированных взрослых пациентов. Для верификации ОКИ в 2002 — 2004 гг. и 2008 г. использовали культуральный метод и метод выявления специфических сывороточных антител для детекции *Shigella spp.* и *Salmonella spp.*, а также ИФА для детекции РВА в фекалиях; в 2009 — 2010 гг. указанные методы дополнили методом ПЦР набором «Амплиценс®ОКИ скрин-FL» («Интерлабсервис»). Течение тяжелой формы ОКИ охарактеризовали у 193 госпитализированных в 2002 — 2004 гг. больных. Сравнительный анализ проводили параметрическими и непараметрическими методами с помощью пакета программ «SPSS», 12 версия. Частотные показатели сравнивали с использованием таблиц сопряженности и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В период эпидемиологического неблагополучия по дизентерии в этиологической структуре ОКИ с летальным исходом в 2002 и 2004 г. (более 70 % и более 60 % случаев соответственно) преобладала дизентерия. В 2003 г. диагноз дизентерии установлен почти у половины умерших (рис. 1). Среди случаев лабораторно подтвержденной дизентерии доминировал шигеллез Флекснера. У единичных больных летальный исход наступил вследствие осложненного течения дизентерии Зонне. Достаточно большой оказалась доля больных, у которых при отсутствии прижизненных лабораторных маркеров патоморфологические признаки были настолько типичными для шигеллезного поражения кишечника, что это позволило поставить окончательный диагноз «Дизентерия морфологически». При этом до 30 % случаев, расцененных как «Дизентерия морфологически», в дальнейшем оказались шигеллезом по результатам лабораторного обследования, полученного *post factum*, что в известной

степени подтверждает правомочность гистоморфологической диагностики шигеллеза.

В период эпидемиологического благополучия по дизентерии в структуре ОКИ с летальным исходом закономерно существенно уменьшились доли шигеллеза и «Дизентерии морфологически» (особенно в 2009 и 2010 г.), и выросли доли ОКИ неуточненной этиологии (ОКИНЭ) и сальмонеллеза (рис. 2), в том числе дополнительно диагностированного методом ПЦР.

Анализ течения тяжелой формы острой диареи показал, что летальным исходом заболевание заканчивалось значительно чаще у лиц, поступивших на 4-й день болезни и позднее, чем у госпитализированных в первые 3-е суток (табл. 1).

Существенное значение имел преморбидный фон: летальный исход наблюдали почти в 5 раз чаще (ОР 4,7, ДИ 1,7 – 13,1) у пациентов с сопутствующей патологией, чем без нее (табл. 2), что не противоречит данным литературы [10, 15]. При этом значимой в группах умерших и выживших пациентов оказалась разница в частоте диагностированной алкогольной зависимости (91,1 и 52,2 %, $p = 0,000$) и хронического вирусного гепатита С (94,1 и 72,6 %, $p = 0,007$).

Прицельно проанализировали течение заболевания у 146 отобранных методом случайной выборки больных, умерших от ОКИ в 2002 – 2004 гг. Этиологическую структуру инфекций в этой группе представляли дизентерия (74,6 %), в том числе шигеллез Флекснера (44,5 %) и «Дизентерия морфологически» (30,1 %), ОКИНЭ (17,8 %), сальмонеллез (5,5 %), ротавирусная инфекция (1,4 %) и миксткисечная инфекция, вызванная *S. flexneri* 3a в комбинации с *S. typhimurium* (0,7 %). Среди пациентов преобладали мужчины (60 %). Возраст больных колебался от 21 года до 93 лет с доминированием возрастной категории 31 – 60 лет (66,2 %). Довольно высокой оказалась доля лиц с «неблагополучным» социальным статусом (67,1 %), в том числе лиц БОМЖ (15 %). Предполагаемая давность патологического процесса на момент госпитализации (с учетом характера патоморфологических изменений) составила $12 \pm 1,2$ дня; длительность пребывания в стационаре – $5 \pm 0,6$ дня. Только каждый 5-й пациент поступил в больницу в первые 3-е суток заболевания. Менее половины больных были госпитализированы на 4 – 7-й

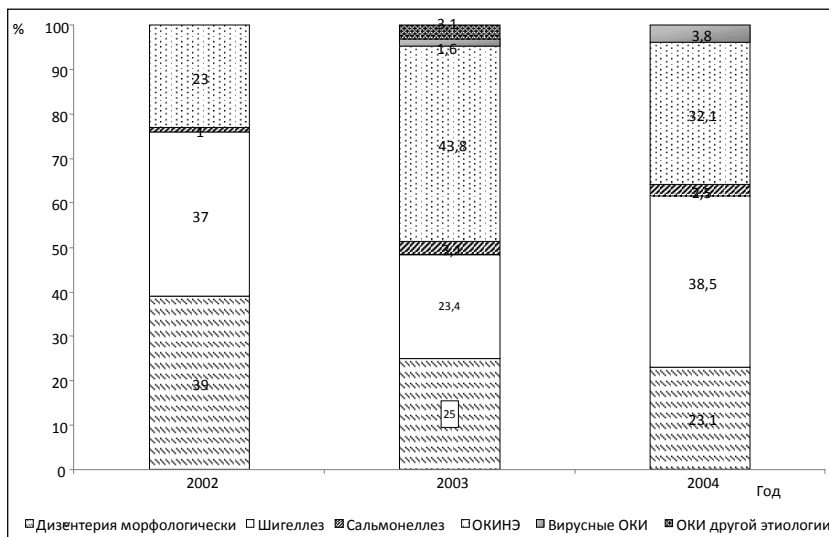


Рис. 1. Структура ОКИ с летальным исходом (госпитализированные взрослые пациенты, период эпидемиологического неблагополучия по дизентерии, 2002 – 2004 гг.)

дни болезни, 38,2 % – по истечении недели и почти в половине случаев – двух недель заболевания (рис. 3). Более половины больных (55,7 %) находились в стационаре не более 3 дней, каждый 4-й – менее суток (в связи с крайне тяжелым состоянием на момент госпитализации).

Продолжительность лихорадки и патологического стула составила $6 \pm 1,0$ и $13 \pm 1,4$ дня соответственно. Более чем у половины больных (62,1 %) частота стула доходила до 10, у 24,1 % пациентов – до 20, а в одном случае – более 20 дефекаций в сутки. Клинически у всех больных документировали синдром колита. Из 69 больных, обследованных копроцитоскопически, гемоколит имел место у 73,9 % человек. Клинический анализ крови, проведенный 122 пациентам, выявил наличие лейкопении в 12,3 %

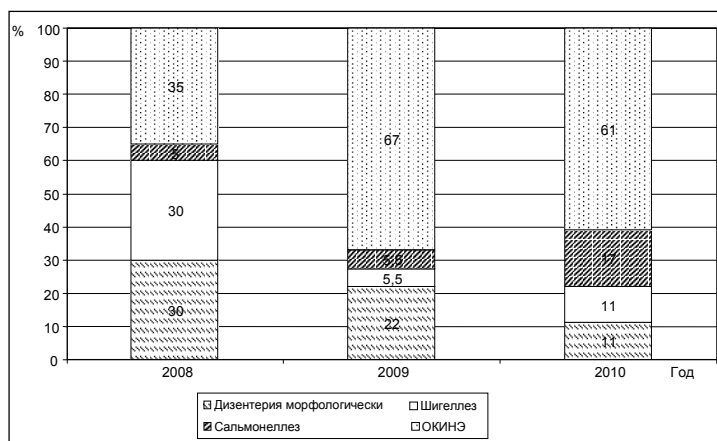


Рис. 2. Структура ОКИ с летальным исходом (госпитализированные взрослые пациенты, период эпидемиологического благополучия по дизентерии, 2008 – 2010 гг.)

(15 больных), нормоцитоза — в 49,2 % (60) и лейкоцитоза — в 38,5 % (47) случаев.

Большинство больных (76 %) страдали алкогольной зависимостью с морфологическими признаками стеатоза печени у 59 пациентов. В целом практически все пациенты (99 %) имели одно или несколько заболеваний в качестве сопутствующей патологии. С убывающей частотой имели место патология желудочно-кишечного тракта и панкреатобилиарной зоны, сердечно-сосудистой системы, сопутствующая хроническая инфекция (преимущественно вирусные гепатиты), патология дыхательной системы, онкопатология и патология мочевыделительной системы. У всех больных ОКИ имели осложненное течение. По клиническим и гистоморфологическим данным (вскрытие проведено у 143 умерших) практически у половины больных (49,7 %) развились такие интоксикационные осложнения, как инфекционно-токсический шок, токсический миокардит и миокардиодистрофия, острая почечная недостаточность, токсическая дилатация кишечника. У 29,4 % больных заболевание осложнилось развитием пневмонии, от рентгенологически диагностируемой до минимальных начальных проявлений, обнаруженных только при гистоморфологическом исследовании. Такие хирургические осложнения, как перитонит, аппендицит (при сальмонеллезе), желудочно-кишечные кровотечения, абсцесс брыжейки толстой кишки, развились у 24 (16,8 %) больных; тромбоэмболические процессы в виде тромбоэндокардита, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), эмболических энцефалита и нефрита, острого инфаркта миокарда — у 10 (6,9 %) больных. Различные проявления геморрагического синдрома документировали у 95 (66,4 %) умерших. Основной составляющей танатогенеза явилась выраженная интоксикация (127 больных). В 12 случаях непосредственной причиной смерти стала ТЭЛА, в 3 — желудочное кровотечение и у 1 пациента — тяжелый гнойно-фибринозный перитонит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этиологической структуре ОКИ с летальным исходом у взрослых больных в период эпидемио-

логического неблагополучия по дизентерии доминирует шигеллез с типичной гистоморфологической картиной поражения кишечника. Тяжелое течение острой диареи значительно чаще заканчивается летальным исходом у пациентов с сопутствующей патологией (в том числе при наличии алкогольной зависимости и хронического вирусного гепатита) и при поступлении в стационар позднее 3-го дня заболевания.

В период эпидемиологического благополучия по дизентерии в этиологической структуре ОКИ с летальным исходом более существенной становится доля сальмонеллеза и ОКИНЭ, что усиливает значимость своевременной и адекватной патогенетической терапии и требует совершенствования тактики выявления этиопатогенов с учетом текущей эпидситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башарин С. А. Ротавирусная инфекция в структуре острых кишечных инфекций / С. А. Башарин, И. В. Гируцкая, О. Г. Лазаренко, Ю. Р. Урманчева // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8. — Прил. 1. — С. 30.
2. Зуева Н. Н. Эпидемиология острых кишечных инфекций, осложненных развитием гемолитико-уремического синдрома, в Тульской области / Н. Н. Зуева, Т. А. Попова, А. Я. Сыпченко, Л. И. Шишкина // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2000. — № 3. — С. 105 — 107.
3. Кожухова Е. А. Течение шигеллеза, осложненного развитием вторичной пневмонии, в 90-е и 2000-е годы в Санкт-Петербурге у взрослых // Вестник Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 11: Медицина. — 2009. — Вып. 1. — С. 83 — 90.
4. Кожухова Е. А., Иващенко В. Д., Горбова И. В. Детекция энтеропатогенов для верификации острых диарей у взрослых больных // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. — 2013. — Т. XX. — № 2. — С. 62 — 66.
5. Лобзин Ю. В., Огарков П. И., Сиволодский Е. П. и др. Дизентерия и другие острые кишечные диарейные инфекции // Указания по диагностике, лечению и профилактике в ВС РФ. — М., 2000. — 197 с.
6. Покровский В. И. Инфекционные болезни в России: оценка ситуации // Русс. мед. журн. — 2000. — № 3. — С. 22 — 23.
7. Рахманова А. Г., Жолобов В. Е., Курчанов В. И. и др. Инфекционная заболеваемость в Санкт-Петербурге по материалам инфекционных стационаров и амбулаторно-поликлинических учреждений // Инфекционные болезни — 2003: альманах. — СПб.: НИИХ СПбГУ, 2004. — С. 13 — 29.
8. Сагалова О. И., Ратникова Л. И. Ротавирусная инфекция у взрослых // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2004. — № 6. — С. 20 — 24.
9. Шахмарданов М. З. Инвазивные свойства возбудителя в патогенезе шигеллеза Флекснера 2а // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2000. — № 1. — С. 25 — 28.
10. Ющук Н. Д., Розенблюм А. Ю., Пархоменко Ю. Г. и др. Клинико-морфологические особенности шигеллеза Флекснера у больных с отягощенным преморбидным фоном // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2002. — № 2. — С. 77 — 79.
11. Яковлев А. А., Мусатов В. Б., Котлярова С. И. и др. Возможности высокотехнологичной идентификации возбудителей острых кишечных инфекций в Санкт-Петербурге //

Т а б л и ц а 1

Частота летальных исходов от тяжелой формы острой диареи у больных, госпитализированных на разных сроках заболевания в 2002–2004 гг.

День болезни на момент госпитализации	Показатель	Летальный исход		Всего
		да	нет	
4-й	N	84	23	107
	%	78,5	21,5	100,0
1–3-й	N	20	15	35
	%	57,1	42,9	100,0
Всего	N	104	38	142
	%	73,2	26,8	100,0

Примечание: $p=0,017$.

Вестник Санкт-Петербург. мед. академии последипломного образования. — 2010. — Т. 2. — № 3. — С. 5–8.

12. *Dutta S., Chatterjee A., Dutta P. et al.* Sensitivity and performance characteristics of a direct PCR with stool samples in comparison to conventional techniques for diagnosis of Shigella and enteroinvasive Escherichia coli infection in children with acute diarrhoea in Calcutta, India // *J. Med. Microbiol.* — 2001. — Vol. 50. — № 8. — P. 667–674.

13. *Ingersoll M. A., Zhychlinsky A. Shi.* A abrogates the innate T-cell response to Shigella flexneri infection // *Infect. Immun.* — 2006. — Vol. 74. — № 4. — P. 2317–2327.

14. *Phalipon A., Sansonetti P. J.* Shigella's ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system: a tool box for survival? // *Immunol. Cell Biol.* — 2007. — Vol. 85. — № 2. — P. 119–129.

15. *Sibley D. A., Osna N., Kusynski C. et al.* Alcohol consumption is associated with alterations in macrophage responses to interferon- γ and infection by Salmonella typhimurium // *FEMS Immunology and Medical Microbiology.* — 2001. — Vol. 32. — № 1. — P. 73–83.

РЕЗЮМЕ

Е. А. Кожухова, Н. В. Андреева, Т. В. Беляева, В. Д. Иващенко

Острые кишечные инфекции с летальным исходом у взрослых больных в Санкт-Петербурге: динамика этиологической структуры и характеристика течения

Охарактеризовано течение тяжелой формы ОКИ у 193 госпитализированных в 2002–2004 гг. взрослых пациентов. По протоколам патоморфологических исследований сопоставлена структура острых диарей с летальным исходом, диагностированных в стационаре за периоды 2002–2004 и 2008–2010 гг. Показано, что у взрослых больных тяжелое течение острой диареи значительно чаще заканчивается летальным исходом при наличии сопутствующей патологии и поступлении в стационар позднее 3-го дня заболевания. В структуре ОКИ с летальным исходом в период эпидемиологического неблагополучия по дизентерии преобладает шигеллез, в том числе диагностированный гистоморфологически, а в период эпидемиологического благополучия существенной становится доля сальмонеллеза и ОКИНЭ, что диктует необходимость совершенствования тактики выявления этиопатогенов с целью своевременной и адекватной терапии.

Ключевые слова: динамика структуры, острая диарея, летальный исход, сопутствующая патология.

SUMMARY

E. A. Kozhukhova, N. V. Andreeva, T. V. Belyaeva, V. D. Ivashchenko

Adult acute diarrhoea lethal cases in Saint-Petersburg: etiological structure dynamics and course characteristics

Таблица 2

Частота летальных исходов от тяжелой формы острой диареи у больных с наличием и без сопутствующей патологии (в период эпидемиологического неблагополучия по дизентерии в 2002–2004 гг.)

Наличие сопутствующей патологии	Показатель	Летальный исход		Всего
		Да	нет	
Да	N	145	31	176
	%	82,4	17,6	100,0
Нет	N	3	14	17
	%	17,6	82,4	100,0
Всего	N	148	45	193
	%	76,7	23,3	100,0

Примечание: $p=0,000$.

The paper suggests characteristics of the disease course in 193 adult acute diarrhoea (AD) severe cases hospitalized in 2002–2004. Following the pathomorphological study records, the structures of AD cases hospitalized in 2002–2004 and in 2008–2010 has been compared. It is shown that adult AD severe cases are rather more than likely to have lethal outcome in case of comorbidity and hospital admission later than on the 3rd disease day. In the period of dysentery high-incidence level in structure of AD with lethal outcome, shigellosis (including that diagnosed morphologically) dominates, as compared to the period of dysentery low-incidence level when the burden of salmonellosis and AD of unknown etiology has been seen to grow.

Keywords: structure dynamics, acute diarrhoea, lethal outcome, comorbidity.

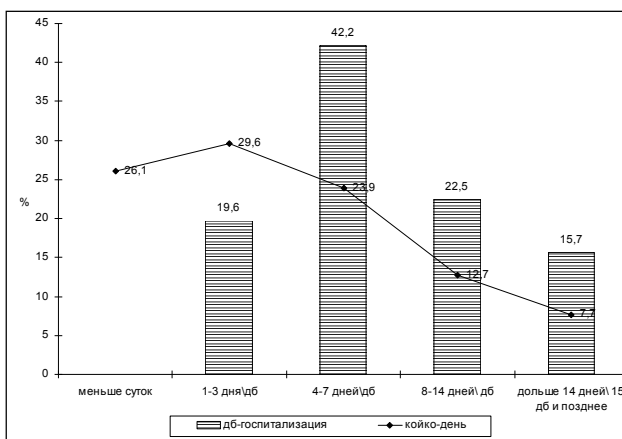


Рис. 3. Распределение больных ОКИ в зависимости от дня болезни на момент госпитализации и срока пребывания в стационаре (летальные случаи, %)

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 615.273.53:615.07

О. С. Напалкова, В. Л. Эмануэль,
М. А. Карпенко, С. В. Лапин

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ «DAWN AC» ДЛЯ КОНТРОЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ КЛИНИКИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный Федеральный исследовательский медицинский центр, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность и безопасность лечения варфарином входит в число серьезных проблем современной медицины, при том что этот непрямой антикоагулянт является золотым стандартом в профилактике тромбозомболических осложнений у больных с мерцательной аритмией (МА), искусственными клапанами сердца, а также перенесенным венозным тромбозом [5]. Однако, по результатам анкетирования, проведенного в 2008 г. в Москве, 26 % врачей не назвали варфарин в качестве препарата выбора в профилактике инсульта у больных с МА, а 15 % ответили, что применяют только аспирин. Основной причиной ограниченного назначения этого препарата является высокий риск геморрагических осложнений разной степени тяжести, вплоть до фатальных, развивающихся в 10–16 % случаев [1].

Для пациентов, находящихся на постоянной терапии варфарином, основным является не только правильный подбор дозы препарата, но и постоянный контроль МНО с обязательным индивидуальным регулированием дозы для гарантированного обеспечения гипокоагуляции в пределах терапевтического диапазона. Это делает актуальными проблемы контроля антикоагулянтной терапии, стандартизации лабораторной диагностики для предотвращения и лечения передозировки, устранения побочных эффектов варфарина.

Одним из путей оптимизации проведения антикоагулянтной терапии является разработка и внедрение специального компьютерного обеспечения (ПО), которое позволяет рассчитать дозу препарата и дату следующего контрольного визита в зависимости от уровня МНО для конкретного больного. Так, по данным американских рекомендаций 2012 г., для назначения дозы варфарина пациентам, нахо-

дящимся на поддерживающей терапии, предлагается использовать специализированное ПО или бумажные нормограммы (уровень доказательности 2С) [6].

В настоящем исследовании нами была проведена апробация специализированного ПО для мониторинга назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с мерцательной аритмией на базе дневного стационара.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью ПО «DAWN AC» было проведено наблюдение 6 человек с МА, находившихся на лечении в дневном стационаре СЗФМИЦ в течение 3–6 месяцев. Критериями включения являлись возраст 65 лет и старше, ЭКГ-признаки МА.

Группу сравнения составили 11 человек с МА, наблюдающихся у кардиолога дневного стационара от 3 месяцев до одного года. Пациенты группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. Все пациенты находились на поддерживающей терапии, т. е. подбор дозы был уже осуществлен ранее.

Кровь из пальца бралась с помощью автоматического скариффикатора типа «ЛАНЦЕТ» в однократный капилляр объемом 25 мл.

Для исследования МНО в капиллярной крови использовали реагенты производства *Helena Biosciences* (Англия). Все пробы анализировали в дублях на полуавтоматическом коагулометре «Thrombostat» производства *Benk Electronic* (Германия). Для реакции использовали предварительно разогретый тромбопластин с МИЧ 1,02, затем для активации добавляли кальций хлорид.

Венозную кровь забирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,8 %-й цитрат натрия. Для определения МНО в плазме венозной крови использовали автоматический коагулометр «STA Compact» производства *Roche* (Швейцария).

Значения МНО в капиллярной крови заносили в программу «DAWN AC». Данное ПО автоматически рассчитывало дозу варфарина и дату следующего визита. Для расчета дозы варфарина данное ПО использует предыдущую дозу препарата и значение МНО, полученное в ходе обследования пациента.

Помимо этого, программа предусматривает выдачу рекомендаций на руки пациентам с подробными инструкциями относительно необходимого числа таблеток и дней недели для их приема. Использование ПО позволяет сохранять всю информацию в виде единой базы данных с информацией о каждом пациенте.

При значениях МНО <1,3 или >5,0 программа блокирует расчет дозы, а пациенту следует проконсультироваться у специалиста.

Контроль эффективности проводимого лечения посредством МНО осуществляли при помощи

метода Розендаля [11]. Это метод представляет собой соотношение количества дней с МНО в терапевтическом диапазоне к общему количеству дней антикоагулянтной терапии, умноженные на 100, которое измеряется в процентах. Согласно данным иностранной литературы, адекватной считается антикоагулянтная терапия с показателями эффективности более 70 % [4, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование уровня МНО было проведено одновременно в пробах плазмы венозной крови с помощью автоматического коагулометра и одноканального коагулометра в цельной капиллярной крови (рис. 1).

Результаты исследования свидетельствуют о достоверной корреляции ($r = 0,93$; $p < 0,001$) уровней МНО в цельной капиллярной крови и в плазме венозной крови.

Процент времени нахождения МНО в терапевтической зоне в исследуемой группе и группе сравнения представлен на рис. 2.

Как видно из рис. 2, процент времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне ($77,2 \pm 15,4$) у пациентов, которым доза назначалась с помощью ПО, значительно больше, чем у пациентов, которым прием варфарина контролировал врач ($37,5 \pm 25,1$) ($p < 0,05$).

Варфарин остается препаратом выбора профилактики ишемического инсульта у пациентов с МА, в связи с чем становится актуальной оптимизация подхода подбора дозы.

Улучшение системы контроля дозы варфарина возможно в условиях специализированных амбулаторных структур, так называемых антикоагулянтных клиник. В их структуре предусмотрены кабинет антикоагулянтного контроля и врача куратора. Внедрение ПО в таких клиниках сокращает время всей процедуры до 15 минут.

Одним из самых распространенных и востребованных ПО зарубежом является «DAWN AC» [3, 9, 10]. В 2009 г. было проведено рандомизированное исследование с использованием данного ПО, в котором приняли участие 2163 пациента из 13 центров. Больные были разделены на две группы. Пациентам первой группы (1328) дозу назначал врач, во второй группе мониторинг терапии проводилось с помощью программы «DAWN AC» (1339). В результате исследования было установлено, что частота тромбозов и клинически значимых кровотечений была одинакова в обеих группах. Однако процент больных, находившихся в целевом диапазоне МНО, был несколько выше во второй группе — 66,8 % против 63,4 % в первой [11]. Также в результате исследования по оценке рентабельности данной программы было установлено, что

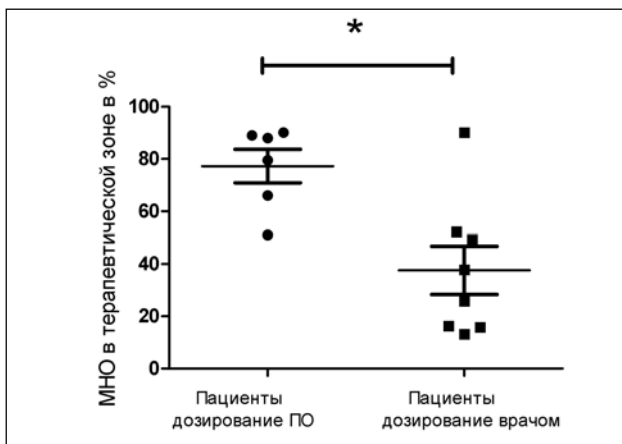


Рис. 1. Сравнения значений МНО в цельной капиллярной крови и в плазме венозной крови

«DAWN AC» является экономически более выгодной по сравнению со стандартной процедурой дозирования варфарина, в первую очередь, за счет уменьшения частоты визитов пациентов к врачу [7].

В настоящем исследовании была проведена апробация ПО «DAWN AC» на базе антикоагулянтной клиники в поликлинике специализированного кардиологического стационара. С помощью ПО проводился мониторинг антикоагулянтной терапии у 6 человек с МА в течение 3–6 месяцев. Группу сравнения составили 11 человек с МА, в это же время наблюдавшихся у кардиолога дневного стационара от 3 месяцев до одного года. Пациенты группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. Все пациенты находились на поддерживающей терапии.

В результате исследования было получено, что процент времени нахождения МНО в терапевти-

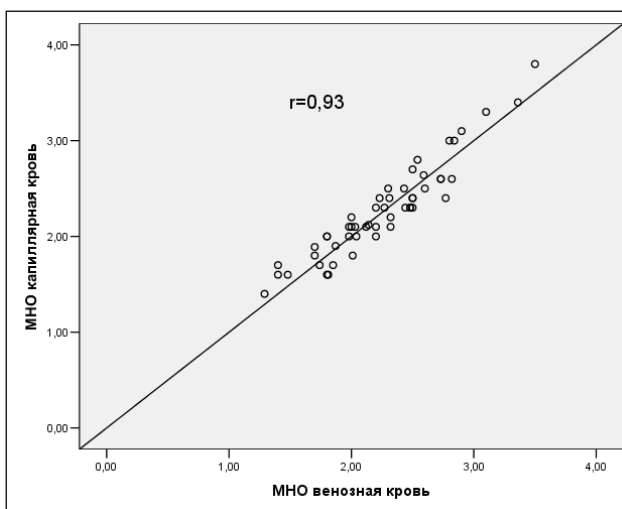


Рис. 2. Время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов с мерцательной аритмией в двух группах исследования

ческом диапазоне в группе пациентов, которым дозирование варфарина осуществлялось с помощью ПО, был в 2 раза выше, чем в группе сравнения. Средний процент времени нахождения МНО в целевом диапазоне в исследуемой группе составил 77,2 %, а в группе контроля — 37,5 %.

Схожее ПО может применяться для оптимизации терапии при использовании экспресс-методов, или методов «прикроватной» диагностики. Одним из таких инструментов стал «прикроватный» экспресс-анализатор на одноразовых картриджах («Coagu Chek XS», Roche Diag, USA), который использовался в исследовании М. В. Хруслова и др. (2013). Результаты определения МНО с помощью анализатора «Coagu Check» вносили в базу данных единого центра обработки данных, который формировал рекомендации для назначения антикоагулянтной терапии. Авторами также было отмечено достоверное повышение времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне по сравнению с назначением препарата врачом [2].

Наши данные свидетельствуют, что даже при обследовании небольшой группы пациентов специализированное ПО для управления антикоагулянтной терапией является доказано эффективным для мониторинга назначения варфарина, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в условиях антикоагулянтных клиник.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кропачева Е. С. Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после гемморагического осложнения? // Рациональная фармакотерапия в кардиол. — 2009. — № 3.
2. Хруслов М. В., Уханова И. Ю., Лобачев В. И. Оценка эффективности системы централизованного мониторинга лечения варфарином // Трудный пациент. — 2013.
3. Ageno W., Johnson J. et al. A computer generated induction system for hospitalized patients starting on oral anticoagulant therapy // Thromb Haemost. — 2000. — Vol. 83. — № 6. — P. 849–852.
4. Connolly S. J., Pogue J. et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — № 20. — P. 2029–2037.
5. Fuster V., Ryden L. E. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — № 16. — P. 1979–2030.
6. Holbrook A., Schulman S. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. — 9th ed. // American College of Chest // Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. — 2012. — Vol. 141 (Suppl. 2). — P. 152S–184S.
7. Jowett S., Bryan S. et al. The cost-effectiveness of computer-assisted anticoagulant dosage: results from the European Action

on Anticoagulation (EAA) multicentre study // J. Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 7. — № 9. — P. 1482–1490.

8. Lader E., Martin N. et al. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? // J. Clin. Pharm. Ther. — 2012. — Vol. 37 (4). — P. 375–377.

9. Mitra R., Marciello M. A. et al. Efficacy of computer-aided dosing of warfarin among patients in a rehabilitation hospital // Am. J. Phys. Med. Rehabil. — 2005. — Vol. 84. — № 6. — P. 423–427.

10. Poller L., Keown M. et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage // J. Thromb Haemost. — 2008. — Vol. 6. — № 6. — P. 935–943.

11. Poller L., Keown M. et al. A multicentre randomised assessment of the DAWN AC computer-assisted oral anticoagulant dosage program // Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 101. — № 3. — P. 487–494.

12. Rosendaal F. R., Cannegieter S. C. et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy // Thromb. Haemost. — 1993. — Vol. 69. — № 3. — P. 236–239.

РЕЗЮМЕ

О. С. Напалкова, В. Л. Эмануэль, М. А. Карпенко, С. В. Лапин

Использование программного обеспечения «DAWN AC» для контроля назначения варфарина в условиях специализированной антикоагулянтной клиники

Варфарин остается препаратом выбора для профилактики ишемического инсульта, в связи с чем становится актуальной оптимизация способа контроля дозы этого препарата. Целью работы была апробация компьютерного обеспечения для мониторинга терапии варфарина пациентов с мерцательной аритмией в условиях антикоагулянтной клиники. С помощью программного обеспечения наблюдались 6 человек с мерцательной аритмией, находящихся на лечении в дневном стационаре поликлиники в течение от 3 до 6 месяцев. Группу сравнения составили 11 пациентов с тем же диагнозом, сопоставимых по полу и возрасту. В результате исследования было установлено, что время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов, которым доза назначалась с помощью программного обеспечения, в два раза превышала таковое у пациентов, которым прием варфарина контролировал врач ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования программного обеспечения в мониторинге лечения варфарина, что увеличивает клиническую безопасность его применения.

Ключевые слова: варфарин, кардиология, антикоагулянтная клиника, программное обеспечение.

SUMMARY

O. S. Napalkova, V. L. Emanuel, M. A. Karpenko, S. V. Lapin

Using the software «DAWN AC» for control of dosing warfarin in the special anticoagulation clinics

Warfarin remains the drug of choice for the prevention of ischemic stroke, thus optimization of methods of control of dosing this preparation becomes more topical. The aim of our study was to test computer software for monitoring anticoagulant therapy with warfarin in patients with atrial fibrillation based on the day anticoagulant hospital. A total of 6 people with atrial fibrillation undergoing treatment with warfarin in specialized outpatient clinics were monitored with the software for 3 to 6 months. At the same time, comparable 11 patients with atrial

fibrillation were followed by experienced clinician. Both groups were matched by sex, age and clinical diagnosis. The comparison group consisted of 11 patients diagnosed with the same disease, of the same gender and age. We have found that in patients followed by anticoagulation software the time spent in the therapeutic INR range was twice the time in therapeutic range

of patients in which the dosing and follow-up was done by experienced doctor ($p < 0.05$). The data indicate the possibility of using software to monitor warfarin therapy, which increases the clinical safety of its use.

Keywords: warfarin, anticoagulation clinic, cardiology, software.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616.447-06:616.71-007.234]-074

**К. А. Савельева, С. М. Котова,
Н. А. Карлова, В. А. Колосков,
И. Ю. Матезиус**

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ПОСТ- МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕО- ПОРОЗЕ С НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Кафедра эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов [3]. Проблеме остеопороза в последние годы уделяется большое внимание в связи с высокой медико-социальной значимостью заболевания, определяющейся распространенностью патологии и инвалидизирующим характером осложнений.

Наиболее распространенной формой является постменопаузальный остеопороз, патогенез которого традиционно связывается с дефицитом эстрогенов. Однако тот факт, что менопауза — обязательный период в жизни каждой женщины, а остеопороз развивается далеко не у всех, свидетельствует о том, что, помимо снижения функции половых желез, существуют дополнительные факторы, инициирующие ускоренную потерю костной массы [6, 9]. Выявление этих факторов способствует повышению эффективности терапии остеопороза.

Костная ткань обладает высокой метаболической активностью. Являясь основным депо многих минеральных веществ, кость участвует в поддержании гомеостаза, в первую очередь, ионов кальция, участвующих в обеспечении многих биологических процессов в организме [2]. При этом основным гомеостатическим механизмом являет-

ся мобилизация кальция из костного депо или включение его в кость под влиянием паратиреоидного гормона (ПТГ) [1, 5–8]. Таким образом, выполнение гомеостатической функции может существенно влиять на структуру костной ткани.

Цель исследования — изучить влияние функционального состояния околощитовидных желез на метаболизм кальция и костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 150 женщин, находящихся в постменопаузе, у которых по данным денситометрии выявлены признаки остеопении и (или) остеопороза. Исследование выполнялось в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. При оценке минеральной плотности костной ткани (МПКТ) использовались рекомендации Международного общества по клинической денситометрии (ISCD positions, 2007). Критерием исключения являлись сопутствующие заболевания, отрицательно влияющие на метаболизм костной ткани. Возраст обследованных составил 50–65 лет (средний возраст — $58,6 \pm 6,5$ года).

Всем пациенткам проведено полное клинико-лабораторное обследование. Особое внимание уделялось исследованию параметров фосфорно-кальциевого обмена. Содержание общего и ионизированного кальция, фосфора, магния в сыворотке крови определялось с применением стандартных биохимических методов. Уровни ПТГ, витамина D (25(OH)D), маркеров метаболизма костной ткани определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов (*DSL, IDS, Nordic Bioscience*).

Степень энтеральной абсорбции кальция оценивалась в функциональном нагрузочном тесте [4]. По показаниям выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), дополненная биопсией слизистой оболочки из антрального отдела желудка и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Все обследованные были разделены на 2 группы в зависимости от уровня ПТГ. Основную группу наблюдения (группу 1) составили 49 пациенток с повышенным содержанием ПТГ ($82,3 \pm 2,29$ пг/мл).

В группу сравнения (группа 2) вошла 101 пациентка с нормальным уровнем ПТГ ($39,3 \pm 3,91$ нг/мл). Группы были сопоставимы по возрасту и длительности менопаузы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Для оценки достоверности различий между группами были использованы критерий χ^2 и точный критерий Фишера. За критический уровень значимости принимали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических проявлений выявил некоторые особенности в группе пациенток с повышенным уровнем ПТГ. Жалобы на судороги в мышцах конечностей и парестезии отмечали 65,3 % пациенток первой группы и 36,6 % пациенток второй группы ($p = 0,001$), что клинически может расцениваться как проявления гипокальциемии и гипомagneмии в группе 1. Оценка пищевого рациона по содержанию кальция выявила в обеих группах недостаточное потребление кальция с пищей, которое, как правило, не превышало 600 – 700 мг в сутки. Следует отметить, что у 22,4 % пациенток первой группы имелись анамнестические указания на заболевания желудочно-кишечного тракта. В прошлом по поводу язвенной болезни лечились 12,2 % пациенток первой группы. В этой же группе 10 % пациенток перенесли ранее холецистэктомию. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о нарушении энтерального всасывания, в том числе кальция. Во второй группе анамнестическое указание на язвенную болезнь выявлено у 10,9 % пациенток.

Сравнительный анализ основных лабораторных показателей в двух группах приведен в таблице.

Как следует из представленных в таблице данных, получены достоверные различия между группами по основным показателям фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани. В группе с повышенным значением ПТГ выявлены более низкие показатели общего и ионизированного каль-

ция, фосфора, магния сыворотки крови, а также экскреции кальция с мочой ($p \leq 0,0001$). Показатели уровня 25(OH)D у больных группы 1 были достоверно ниже, чем у пациенток из группы 2 ($44,8 \pm 14,8$; $63,3 \pm 27,4$ нмоль/л соответственно, $p \leq 0,0001$). С высокой степенью достоверности выявлено повышение биохимического маркера костной резорбции (β -Cross-Laps) в группе 1 по сравнению с больными группы 2 ($0,591 \pm 0,323$; $0,428 \pm 0,234$ нг/мл соответственно, $p = 0,0023$).

Оценка функционального теста с пероральной нагрузкой кальцием выявила более низкий процент прироста кальциемии в ходе теста у пациенток группы 1 по сравнению с показателем у пациенток группы сравнения ($9,6 \pm 3,5$; $13,4 \pm 2,8$ % соответственно, $p \leq 0,0001$).

При проведении ФГДС выявлялось поражение слизистой оболочки антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. В этих отделах эндоскопическая картина была представлена хроническими воспалительными изменениями и явлениями субатрофии. При морфологическом исследовании биоптатов у 22 пациенток (44,9 %) из группы 1 выявлены фиброзные изменения слизистой, очаги склероза и атрофии, в то время как в группе 2 атрофические изменения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ встречались у 12 (11,9 %) пациенток.

Сравнительной оценке также подвергался показатель МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. При анализе полученных данных установлено, что показатели МПКТ по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника не различались между группами ($p = 0,26$). Достоверное различие получено по Т-критерию в проксимальном отделе бедренной кости. В группе 1 МПКТ составила $-2,7 \pm 0,9$ SD, в то время как в группе с нормальным уровнем ПТГ $-1,7 \pm 0,9$ SD ($p \leq 0,0001$).

ВЫВОДЫ

1. Постменопаузальный остеопороз с повышенным содержанием ПТГ характеризуется ускоренным костным обменом, более глубокими нарушениями метаболизма кальция, выраженным дефицитом витамина D.

2. Вторичный гиперпаратиреоз при нормо- и гипокальциемии может служить одним из показателей снижения энтерального всасывания кальция, которое может протекать без других клинических и лабораторных признаков мальабсорбции.

3. Пациентки с впервые диагностированным остеопорозом нуждаются в углубленном обследовании

Сравнительный анализ основных лабораторных показателей ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа		p
	1	2	
Общий кальций крови (N 2,25–2,65 ммоль/л)	$2,29 \pm 0,12$	$2,38 \pm 0,12$	$<0,0001$
Ионизированный кальций крови (N 1,12–1,32 ммоль/л)	$1,11 \pm 0,09$	$1,18 \pm 0,07$	$<0,0001$
Кальций мочи (г/сутки)	$0,12 \pm 0,07$	$0,23 \pm 0,07$	$<0,0001$
Прирост кальциемии в тесте с нагрузкой кальцием (%)	$9,6 \pm 3,5$	$13,4 \pm 2,8$	$<0,0001$
Паратгормон (N 16–65 пг/мл)	$82,38 \pm 16,05$	$39,34 \pm 16,28$	$<0,0001$
25(OH)D (N 44,7–144 нмоль/л)	$44,8 \pm 14,8$	$63,3 \pm 27,4$	$<0,0001$
Магний крови (N 0,65–0,85 ммоль/л)	$0,78 \pm 0,10$	$0,82 \pm 0,12$	0,022
Фосфор крови (N 0,85–1,45 ммоль/л)	$0,98 \pm 0,25$	$1,12 \pm 0,17$	0,0005
Остеокальцин (N 11–32 нг/мл)	$28,17 \pm 16,76$	$21,67 \pm 12,44$	0,018
β -Cross-Laps (N 0,16–0,5 нг/мл)	$0,591 \pm 0,323$	$0,428 \pm 0,234$	0,0023

показателей фосфорно-кальциевого обмена с оценкой функционального состояния кальцийрегулирующей системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. — М.: БИНОМ, 2003. — 524 с.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / пер. с англ. под ред. проф. Г. А. Мельниченко. — М.: БИНОМ, 2011. — 695 с.
3. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010. — 270 с.
4. Котова С. М. Усовершенствование тактики терапии остеопении в зависимости от механизмов ее развития: дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990. — С. 67–68.
5. Ревел П. А. Патология кости. — М.: Медицина, 1993. — 368 с.
6. Ритц Б. Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз / пер. с англ. — М.; СПб.: БИНОМ; Невский диалект, 2000. — 560 с.: ил.
7. Burton P., Nysson-Behets C., Dhem A. Haversian bone remodeling in human fetus // Acta Anat. — 1989. — P. 171–175.
8. Goret-Nicaise M. Dhem A. The mandibular body of the human fetus: histological analysis of the basilar part // Anat. Embryol. — 1984. — P. 231–236.
9. Raisz Lawrence G. Physiologie and pathophysiology of bone remodeling // Clinical Chemistry. — 1999. — Vol. 45. — P. 1353–1358.

РЕЗЮМЕ

К. А. Савельева, С. М. Котова, Н. А. Карлова, В. А. Колосков, И. Ю. Матезиус

Клинико-лабораторные сопоставления при постменопаузальном остеопорозе с нормальной и повышенной функцией околощитовидных желез

Необходимость комплексного диагностического подхода к больным с остеопорозом объясняется высокой медико-

социальной значимостью и инвалидизирующим характером осложнений. Целью исследования явилось изучение метаболизма кальция и костной ткани в зависимости от функционального состояния околощитовидных желез. Обследованы 150 женщин с остеопорозом, находящихся в постменопаузе. Выполнено полное клинико-лабораторное обследование, в том числе проведен функциональный тест с энтеральной нагрузкой кальцием, позволяющий косвенно оценить абсорбцию кальция в кишечнике. Показано более глубокое нарушение фосфорно-кальциевого обмена и более выраженное снижение минеральной плотности костной ткани у женщин в условиях развития вторичного гиперпаратиреоза на фоне снижения энтерального всасывания кальция.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, денситометрия, кальций, паратгормон, витамин D.

SUMMARY

K. A. Saveleva, S. M. Kotova, N. A. Karlova, V. A. Koloskov, I. Yu. Matezius

Clinical and laboratory comparison in postmenopausal osteoporosis with normal and enhanced function of the parathyroid glands

The need for a comprehensive diagnostic approach to the patients suffering osteoporosis is determined by high medical and social significance and disabling nature of complications. The objective of this research is to estimate features of calcium and bone metabolism depending on functional status of parathyroid glands. The study involved 150 post-menopausal women with a low bone mineral density. All patients underwent clinical and laboratory examination including a functional test for evaluating the enteral absorption of calcium. More expressed disorders of calcium and bone metabolism have been identified in patients with the development of secondary hyperparathyroidism in conjunction with the violation of enteral calcium absorption.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, densitometry, parathyroid hormone, calcium, vitamin D.

© Г.А. Березовская, В.Л. Эмануэль, 2015 г.
УДК 612.751.3-074

Г. А. Березовская, В. Л. Эмануэль

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

В развитии клинической симптоматики при патологических состояниях соединительной ткани определяющим является нарушение образования коллагена, его структуры, количества и соотношения различных типов. В основе этих процессов лежат нарушение аминокислотной последовательности в полипептидной цепи, ферментативного пре-

ращения проколлагена в коллаген и образование перекрестных связей при формировании пространственной структуры этих белков [33].

Об интенсивности обмена коллагена, основного фибриллярного белка соединительной ткани, принято судить по содержанию *гидроксипролина* (ГОП), или оксипролина, в биологических жидкостях — крови, моче, желудочном соке, синовиальной жидкости [2]. Наиболее часто используемое в рутинной клинической практике определение ГОП в моче имеет ряд недостатков, ограничивающих прогностические и диагностические возможности данного показателя [18], поскольку свидетельствует только об изменении обмена коллагена в целом, но не дает представления о том, какие именно процессы играют в этом главную роль. Повышение суточной экскреции ГОП с мочой у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани (СДСТ) отмечено в исследованиях Н. А. Золотаревой (2003) [5],

при СДСТ сердца — по данным Н. М. Коренева и др. (2004) [10] и Л. Н. Богмат и др. (2005) [2].

В настоящее время разработан метод одновременного определения свободного и белковосвязанного ГОП в сыворотке крови с использованием принципа окисления ГОП хлорамином Б и конденсации продуктов его окисления р-диметиламинобензальдегидом [18]. Содержание свободного ГОП позволяет оценить степень катаболизма коллагена, а пептидносвязанного ГОП — как процессы распада, так и биосинтеза коллагена.

Процесс гидроксирования пролина и лизина осуществляется в присутствии молекулярного кислорода, *аскорбиновой кислоты*, двухвалентного железа и α -кетоглутаровой кислоты. Показано наличие дефицита аскорбиновой кислоты в крови больных с ННСТ, в том числе с СДСТ сердца [2, 10].

К числу других биохимических маркеров обмена коллагена относится *галактозилоксиллизин* (ГОЛ), который образуется в остеобластах в результате гидроксирования лизина с последующим его гликозилированием (присоединением галактозы). Он находится исключительно в коллагене I типа и отсутствует в коллагеновых пропептидах. Выделение ГОЛ с мочой является более чувствительным маркером разрушения кости, чем выделение ГОП.

В составе молекулы коллагена, наряду с водородными связями, содержатся поперечные соединения (*cross-links* — «сшивки»), имеющие свои особенности в различных типах коллагена. В коллагене I, II, III и IX типов их структура расшифрована — это *пиридинолин* (ПИД) (оксиллизилпиридинолина) и *дезоксипиридинолин* (*пирилинкс-Д*, ДПИД) (лизилпиридинолина). Наиболее специфичным для костей является ДПИД, так как он содержится преимущественно в костях и в небольшом количестве в дентине, аорте и связках, а ПИД, помимо костей, в достаточном количестве — еще и в хрящах. В различных типах ткани соотношение ПИД и ДПИД неодинаково, для кости оно равно 3. Следует отметить, что ПИД и ДПИД выделяется с мочой в неизменном виде и не зависит от характера употребляемой пищи, но подчиняется циркадным ритмам: увеличивается ночью и уменьшается днем. Для оценки резорбции используется отношение концентрации пирилинков (ПИД и ДПИД) к концентрации креатинина в моче.

Биомаркерами повреждения коллагена являются также *C-телопептиды* (карбокситерминальные телопептиды коллагена I типа, КТТКИ) и *N-телопептиды* (аминотерминальные телопептиды коллагена I типа, АТТКИ), которые, помимо кости, находятся во всех тканях, содержащих коллаген I типа [23]. Процесс остеогенеза характеризуют такие показатели, как *карбокси-* и *аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа* (КТППКИ и АТППКИ). Соотношение между количеством коллагена, откла-

дываемого в кости, и количество КТППКИ (АТППКИ), поступающего в кровоток, практически равно. Это обстоятельство позволяет оценивать способность остеобластов продуцировать коллаген I типа по уровню КТППКИ (АТППКИ). Изменение показателей обмена коллагена I типа, содержащегося в большем количестве в костной и хрящевой ткани, в клинической практике используется для оценки состояния костно-суставной системы при синдроме Марфана, синдроме Элерса — Данло и несовершенном остеогенезе.

Остеокальцин — самый распространенный неколлагеновый кальцийсвязывающий белок кости. Наличие выраженных корреляционных связей между уровнем остеокальцина в крови и данными инвазивных методов оценки состояния кости при различных метаболических поражениях скелета (гистоморфометрией и кинетикой радиоактивного кальция в организме) позволяет рассматривать его как один из самых информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости ее ремоделирования.

К числу маркеров образования кости при остеопорозе различного происхождения относится *щелочная фосфатаза* (ЩФ). У пациентов с различными вариантами ННСТ целесообразно определение костной щелочной фосфатазы (КЩФ), поскольку ее синтез возрастает в процессе дифференциации остеобластов в условиях ускоренного формирования кости. Определение КЩФ осуществляется с помощью радиоиммунного и иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител.

Содержание в крови *ионов кальция, фосфора*, а также *кальций-регулирующих гормонов* (система «паратгормон — кальцитонин — витамин D»: паратгормона, соматотропного гормона и пролактина) и витамина D₃ (25-ОН-Витамина D) позволяет получить дополнительную информацию о состоянии костной ткани при ННСТ [30].

Содержание *свободных аминокислот* (заменимых и незаменимых) в крови также относится к числу биохимических маркеров, отражающих метаболизм соединительной ткани у пациентов с ННСТ [6]. Так, например, лизин, аргинин и аспарагин участвуют в регуляции апоптоза [16], а цистеин, наряду с этим, является инактиватором иммунных комплексов и участником синтеза сульфатированных гликозаминогликанов.

Изменение *соотношения различных типов коллагена*, выявляемое при патоморфологическом исследовании биоптатов, относится к числу наиболее значимых патогенетических механизмов при ННСТ [6].

У пациентов с различными формами ННСТ чрезвычайно необходима и оценка состояния основного вещества соединительной ткани, к числу наибо-

лее важных компонентов которого относятся *гликозаминогликаны* (ГАГ). В соединительной ткани ГАГ существуют в виде комплексных соединений с белками, именуемых протеогликанами. Другая группа углеводовсодержащих белков внеклеточного матрикса, кроме коллагена и эластина, известна под названием «гликопротеины». В плазме крови 80 % ГАГ связано с белками и лишь 20 % находится в свободной форме [3].

Установлено, что антиоксидантные свойства у ГАГ обусловлены степенью их сульфатирования [19]. Данные соединения обеспечивают наличие у соединительной ткани таких свойств, как создание гидратированного гелеобразного пространства между клетками, проницаемости, ее направления и селективности. Известно также о способности ГАГ влиять на липидную пероксидацию и фибриллогенез [19]. Кроме того, протеогликаны регулируют активность протеаз и являются резервуаром ростовых факторов.

У пациентов с различными клиническими вариантами ННСТ отмечается, как правило, повышенное выведение ГАГ с мочой. При этом установлено, что изменение содержания данных ГАГ коррелирует со степенью пролапса митрального клапана [14].

Основная роль в катаболизме коллагена принадлежит группе специфических ферментов, способных гидролизовать также все основные белки матрикса, — *матриксным металлопротеиназам* (ММП) [21]. По структурной организации и субстратной специфичности в семействе ММП выделены четыре подсемейства: коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13), желатиназы (ММП-2, ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10) и остальные ММП, не относящиеся к перечисленным подсемействам (ММП-7, ММП-11, ММП-12 и ММП-14-17). ММП в обычных условиях находятся в соединительной ткани в латентной форме благодаря сдерживающему влиянию тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИММП), обеспечивая тем самым баланс между синтезом и распадом коллагена. Активация ММП происходит под воздействием различных факторов [26]. Особенности строения коллагена делают его устойчивым к действию протеиназ. Исключение составляет ММП-1, расщепляющая молекулу коллагена на два фрагмента [20].

Поскольку дисбаланс в системе «ММП/ТИММП» приводит либо к избыточному фиброзу, либо к несостоятельности соединительной ткани, активность данных ферментов может быть использована для оценки ремоделирования соединительнотканых структур при ННСТ. К числу ММП относятся и *семейство тенасцинов*, среди которых наиболее важными являются TN-C, TN-X, тенасцин-R, тенасцин-Y и тенасцин-W [24, 25]. Известно, что TN-X принимает непосредственное участие в син-

тезе коллагена [28] и обладает рядом других свойств, а его дефицит способствует клинической манифестации синдрома гипермобильности суставов и одного из вариантов синдрома Элерса — Данло [31].

Чрезвычайно важна роль микроэлементов (кальция, фосфора, магния, железа, меди, серы, кобальта, селена, цинка, марганца, фтора, ванадия, кремния и бора) в обменных процессах и в развитии ННСТ [7, 12]. Наибольшее количество исследований посвящено изучению роли магния в нарушениях соединительной ткани при ННСТ [4, 13, 32]. Достоверно известно о влиянии гипомagneмии на изменение механических свойств артерий [8, 27], свойств гиалуронана — компонента основного вещества соединительной ткани. Активность ММП также повышается в условиях дефицита этого микроэлемента, что приводит к усилению катаболизма белков внеклеточного матрикса, прежде всего коллагена, и уменьшению прочности соединительной ткани [22, 29, 34, 35]. В последние годы стало известно о наличии у пациентов с ННСТ признаков нарушения энергетического обмена, что позволило отнести ряд наследственных синдромов (Марфана, Элерса — Данло и др.) в группу так называемых вторичных митохондриальных заболеваний. Одним из условий развития данных изменений принято считать дефицит L-карнитина [11].

Особое положение среди компонентов внеклеточного матрикса, благодаря его гетерогенности и мультифункциональности, занимает гликопротеин *фибронектин* — адгезивный гликопротеин, обеспечивающий межклеточные и межмолекулярные связи [9].

Разнообразные нарушения в системе гемостаза при ННСТ легли в основу концепции *гематомезенхимальных дисплазий* (ГМД), сформулированную З. С. Баркаганом [15]. Установлено, что у 72 % детей при ННСТ имеется нарушение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [1, 17].

Таким образом, несмотря на то, что в основе патогенеза большинства форм данной патологии лежат моногенные мутации, чаще всего патологические изменения касаются большинства вариантов соединительной ткани — собственно соединительной, хрящевой и костной ткани, а также крови и лимфы. Однако не следует забывать, что приведенные лабораторные показатели лишь характеризуют состояние соединительнотканых структур и позволяют оценить эффективность проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьев В. Г., Арзуманова Т. И., Асеева М. В. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков // Педиатрия. — 2009. — № 87 (1). — С. 135 — 138.

2. Богмат Л. Ф., Лебец И. С., Ахназарянц Е. А. и др. Лечение и профилактика осложнений при отдельных вариантах дисплазии соединительной ткани у подростков // Современная педиатрия. — 2005. — № 1 (6). — С. 147–150.
3. Бурдули Н. Н., Бурдули Н. М. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику гликозаминогликанов у больных ревматоидным артритом // Вестник новых мед. технол.: электрон. журн. — 2014. — № 1.
4. Громова О. А. Магний и пиридоксин: основы знаний. — М.: ПротоТип, 2006. — 234 с.
5. Золотарева Н. А. Особенности метаболизма наследственных соединительнотканых дисплазий // Украин. ревмат. журн. — 2003. — № 3 (13). — С. 53–54.
6. Кагурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани: рук-во для врачей. — СПб.: Элби-СПб, 2009. — 704 с.
7. Кагурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Мед. вестн. Северного Кавказа. — 2008. — № 2. — С. 15–21.
8. Капелько В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 78–90.
9. Ким Л. Б., Березовская Г. А., Лайвин А. Н. и др. Динамика содержания фибронектина у больных в процессе раннего постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка // Бюлл. СО РАМН. — 2002. — № 4. — С. 63–66.
10. Коренев Н. М., Кашина В. Л., Кашкалда Д. А. и др. Клініко-біохімічні особливості синдрому дисплазії сполучної тканини серця у підлітків // ПАГ. — 2001. — № 4. — С. 34–36.
11. Николаева Е. А., Семякина А. Н., Воздвиженская Е. С. и др. Коррекция недостаточности карнитина у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ // Педиатр. фармакол. — 2003. — № 4. — С. 1–4.
12. Скальный А. В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС // Микроэлементы в мед. — 2003. — № 4. — С. 55–56.
13. Спасов А. А. Магний в медицинской практике. — Волгоград, 2000. — 272 с.
14. Сукачева А. И., Панфилова Е. А. К вопросу о синдроме дисплазии соединительной ткани сердца в педиатрической практике // Врачеб. практика. — 2000. — № 2. — С. 75–75.
15. Суханова Г. А., Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф. и др. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями // Гематол. и трансфузиол. 2003. — № 6. — С. 13–14.
16. Чалисова Н. И., Пеннийннен В. А., Хаазе Г. Регулирующая роль некоторых аминокислот при развитии апоптоза в органотипической культуре нервной и лимфоидной ткани // Рос. физиолог. журн. — 2002. — № 5. — С. 627–629.
17. Шабалов Н. П., Арсентьева В. Г. Наследственные болезни соединительной ткани // Педиатрия: нац. рук-во. Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 298–320.
18. Шараев П. Н., Сахабутдинова Е. П., Лекомцева О. И. и др. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови // Клин. лаборатор. диагностика. — 2009. — № 1. — С. 7–9.
19. Albertini R., Passi A., Abuja P. M. et al. The effect of glycosaminoglycans and proteoglycans on lipid peroxidation // Int. J. Mol. Med. — 2000. — № 6. — P. 129–136.
20. Borkakoti N. Matrix metalloprotease inhibitors: design from structure // Biochem. Soc. Trans. — 2004. — № 32 (Pt. 1). — P. 17–20.
21. Dostal D. E. Regulation of cardiac collagen: angiotensin and cross-talk with local growth factors // Hypertension. — 2001. — № 37 (3). — P. 841–844.
22. Guo H., Lee J. D., Uzui H. et al. Effects of folic acid and magnesium on the production of homocysteine-induced extracellular matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells // Circ. J. — 2006. — № 70 (1). — P. 141–146.
23. Indumati V., Patil V. S. Biochemical markers of bone remodeling // Journal of Clinical and Diagnostic Research. — 2010. — № 4. — P. 2089–2097.
24. Jones F. S., Jones P. L. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling // Dev. Dyn. — 2000. — № 218 (2). — P. 235–259.
25. Jones P. L., Jones F. S. Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function // Matrix. Biol. — 2000. — № 19 (7). — P. 581–596.
26. Kakkar R., Lee R. T. Intramyocardial fibroblast myocyte communication // Circ. Res. — 2010. — № 106 (1). — P. 47–57.
27. Laurant P., Hayoz D., Brunner H. et al. Dietary magnesium intake can affect mechanical properties of rat carotid artery // Br. J. Nutr. — 2000. — № 84 (5). — P. 757–764.
28. Mao J. R., Taylor G., Dean W. B. et al. Tenascin-X deficiency mimics Ehlers–Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition // Nat. Genet. — 2002. — № 30 (4). — P. 421–425.
29. Pages N., Gogly B., Godeau G. et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9) // Magnes. Res. — 2003. — № 16 (1). — P. 43–48.
30. Saito M. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone collagen metabolism: new biological markers for estimation of bone quality // Clin. Calcium. — 2009. — Vol. 19. — № 8. — P. 1110–1117.
31. Schalkwijk J., Zweers M. C., Steijlen P. M. et al. A recessive form of the Ehlers–Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency // N. Engl. J. Med. — 2001. — № 345 (16). — P. 1167–1175.
32. Senni K., Foucault-Bertaud A., Godeau G. Magnesium and connective tissue // Magnes Res. — 2003. — Vol. 16. — № 1. — P. 70–74.
33. Temtamy S. A., Aglan M. S., El-Gammal M. A. et al. Genetic heterogeneity in spondylo-epimetaphyseal dysplasias: a clinical and radiological study // Egypt. J. Hum. Genet. — 2007. — Vol. 8 (2). — P. 147–172.
34. Ueshima K., Shibata M., Suzuki T. et al. Extracellular matrix disturbances in acute myocardial infarction: relation between disease severity and matrix metalloproteinase-1, and effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury // Magnes. Res. — 2003. — № 16 (2). — P. 120–126.
35. Yue H., Lee J. D., Shimizu H. et al. Effects of magnesium on the production of extracellular matrix metalloproteinases in cultured rat vascular smooth muscle cells // Atherosclerosis. — 2003. — № 166 (2). — P. 271–277.

РЕЗЮМЕ

Г. А. Березовская, В. Л. Эмануэль

Возможности лабораторной оценки состояний соединительной ткани

Статья посвящена возможностям лабораторной оценки состояний соединительной ткани. Содержится краткая информация о структуре, функциях соединительной ткани и роли различных компонентов в развитии патологических процессов, а также приведены лабораторные методы диагностики этих изменений.

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, гидроксипролин, коллаген, гликозаминогликаны, фибронектин, матриксные металлопротеиназы, гемостаз.

SUMMARY

G. A. Berezovskaya, V. L. Emanuel

Possibility of laboratory assessment of the state of connective tissue

This article deals with the possibilities of laboratory assessment of the state of the connective tissue. It contains

brief information about its structure, functions and roles of the various components in the development of pathological processes, and provides laboratory diagnostic methods of these changes.

Keywords: extracellular matrix, hydroxyproline, collagen, glycosaminoglycans, fibronectin, matrix metalloproteinase hemostasis.

© О. Б. Спицына, В. Н. Трезубов, В. В. Трезубов, 2015 г.
УДК 616.314-089.23.008.4

**О. Б. Спицына, В. Н. Трезубов,
В. В. Трезубов**

СИСТЕМА ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

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

В последнее время, в связи с развитием рыночных отношений, наметилась четкая тенденция увеличения числа жалоб пациентов на действия медицинских работников в процессе их профессиональной деятельности, в том числе на качество оказания стоматологических услуг.

В этой связи возникла необходимость создания доступных и простых методов оценки качества ортодонтической помощи, которые позволят объективизировать результаты медицинского контроля качества оказания этого вида медицинских услуг.

Однако оценка качества проводимой терапии затруднена, так как до настоящего времени отсутствуют стандарты диагностики и оказания лечебно-профилактической помощи при лечении пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями (ЗЧА). В свою очередь, отсутствие стандартов приводит к ряду ошибок и осложнений в процессе ортодонтического лечения.

Детальное изучение причин, приводящих к ошибкам и осложнениям на всех этапах ортодонтического лечения, дает основы для принципа формирования стандартов оказания этого вида помощи.

Цель исследования — детально проанализировать процесс оказания ортодонтической помощи, оценить частоту встречаемости ошибок и осложнений, возникающих в его процессе, и выработать ряд оценочных критериев. В результате проведенного исследования на основе разработанных оце-

ночных критериев создана автоматизированная система экспертной клинической оценки качества результатов ортодонтического лечения пациентов с различными формами зубочелюстными аномалиями (ЗЧА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения указанной цели было проведено клиническое обследование 106 пациентов обо-его пола (62 женщины, 44 мужчины) в возрасте от 9 до 49 лет (средний возраст — 22,91 года) с различными формами ЗЧА, находящихся на этапе или уже прошедших ортодонтическое лечение на базе Детской стоматологической поликлиники и Стоматологической поликлиники № 1 г. Великого Новгорода. Обследованные пациенты проходили ортодонтическое лечение в связи с имевшимися нарушениями прикуса, такими как глубокий прикус (38,5%), дистальный прикус (28%), открытый прикус (16%), перекрестный прикус (12%), мезиальный прикус (5,5%), а также скученностью зубов, диастемами, тремами и аномалиями положения отдельных зубов (58%).

Создана методологическая база для разработки системы экспертной оценки качества ортодонтической помощи, а также повышения эффективности ортодонтического лечения. При этом использованы клинические (опрос, наблюдение), клинко-инструментальные (клиническая оценка эффективности жевания, речи), параклинические (оценка эстетики лица в целом, улыбки, формы и положения зубов и зубных рядов на основании фотограмметрического анализа, морфометрического расчета диагностических моделей челюстей и оценки индекса DAI (Dentalaestheticindex), оценка гармоничности профиля по данным боковых ТРГ), клинко-социологические (анкетирование с использованием модифицированных опросника Wolforts (2006); шкалы SF-36 влияния ортодонтического лечения на качество жизни, авторский опросник по качеству ортодонтической помощи для пациентов), клинко-экспертные методы (разработанная система интегральной критериальной оценки качества ортодонтического лечения «ЭСТЕ»).

В исследовании использованы также эмпирический, метод экспертной оценки, организацион-

ный, социально-гигиенический, математический методы исследования.

Проведен анализ отечественных и зарубежных методов оценочных характеристик результатов ортодонтического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Качество проведенного ортодонтического лечения можно объективно оценить путем сравнения степени выраженности признаков ЗЧА до начала ортодонтического лечения и по его завершении. По изменению степени выраженности можно судить об эффективности проведенного лечения. Анализ результатов проведенного лечения ставит задачей выявление положительной или отрицательной динамики изменений изучаемых показателей клинико-инструментальных исследований.

Анализ результатов ортодонтического лечения включает в себя оценку анатомо-функционального состояния жевательно-речевого аппарата, состояния прикуса и окклюзии зубных рядов, а также достижения эстетического эффекта, так как для правильной постановки диагноза и выбора плана лечения пациентов с аномалиями прикуса необходимо учитывать не только морфологические нарушения зубочелюстной системы, но и эстетические параметры лица пациента. Зачастую именно желание улучшить эстетику зубов и лица является основной причиной обращения к врачу-ортодонт. Экспертная оценка эстетики лица в целом, и улыбки в частности, — это поиск их красоты как баланса, равновесия и физической симметрии с учетом эталонов гармоничной улыбки, профессионально устанавливаемых для различных возрастно-половых групп.

Помимо методов количественной оценки результатов ортодонтического лечения путем измерения показателей клинико-инструментальных исследований, для оценки качества проведенного лечения необходим анализ самого процесса лечения пациента с аномалиями прикуса. В частности, необходима оценка уровня диагностики, подготовки пациента к лечению, выбора метода лечения и соответствия его клинической картине аномалии, соблюдения процесса и последовательности этапов лечения. На этапе оценки выявляются основные осложнения, побочные действия лечебного процесса, врачебные ошибки и неточности, их повлекшие. В ходе проведенных исследований выявлены основные виды ошибок и осложнений, возникающих на этапах ортодонтического лечения.

Ортодонтическое лечение пациентов с ЗЧА может быть выполнено с использованием различных методик, отличающихся друг от друга не только техническими особенностями, но и самим подходом к решению проблемы. Однако независимо от выбран-

ной тактики и методики, для достижения оптимальных результатов ортодонтическая аппаратура должна отвечать всем требованиям функциональности. В частности, качество функциональности ортодонтической аппаратуры включает в себя понятие «эффективности», оцениваемой экспертом, и «полезности», оцениваемой самим пациентом. Эффективность, в случае оценки выбранного метода лечения, подразумевает под собой время, за которое достигается цель, и соотношение между полученными результатами и средствами, потраченными на их достижение. Полезность же, оцениваемая пациентом, является выражением степени улучшения уровня его здоровья.

Большое значение при оценке эффективности ортодонтического лечения имеют не только объективные данные, но и субъективное восприятие самого человека психологических, эмоциональных и социально-гигиенических аспектов его жизни, т. е. общего благополучия. Оно зависит от различных факторов, в том числе от половой принадлежности, возраста и социального статуса пациента. Субъективные представления пациента о ходе и результатах ортодонтического лечения являются важнейшими критериями оценки качества жизни.

Таким образом, в ходе исследования нами были определены четыре интегральных критерия, которые названы основополагающими для оценки результатов ортодонтического лечения:

- 1) эстетика;
- 2) функциональность (аппаратуры и результатов ортодонтического лечения);
- 3) эффективность лечения (оптимальность сроков);
- 4) результативность (полнота терапевтического эффекта, наличие осложнений, побочного действия, осложнений). Несмотря на малое количество, эти критерии обобщают все требования, предъявляемые к результатам ортодонтического лечения.

Экспертиза качества ортодонтического лечения, проведенная с их помощью, является полной с учетом реальных возможностей использования существующих методов и технологий диагностики и лечения. И если оценка положительная, экспертиза может на этом закончиться.

При выявлении недостатков в результатах проведенной терапии или его неудовлетворительной оценки экспертиза продолжается с использованием дополнительного перечня критериев, в свою очередь, состоящего из основной и вспомогательной частей. Их применение носит уточняющий и расшифровывающий характер. В частности, с помощью основной части оценивается качество диагностики (недостаточный диагностический ресурс или гипердиагностика), качество подготовки пациента к проведению ортодонтического лечения, соответствие врачебной тактики клинической картине ЗЧА, состоянию и возрасту больного.

Кроме того, в качестве дополнительных критериев используется оценка процесса и последовательности этапов ортодонтического лечения, уровень осложнений и побочного действия проводимого лечения, а также определение врачебных ошибок и неточностей. Помимо этого, основная часть дополнительных критериев включает в себя такие важные модули, как оценка результатов лечения по мнению больного, лечащего врача, врача-эксперта.

В ситуациях, когда основного перечня дополнительных критериев оказывается недостаточно для полного представления о качестве помощи, используется критерий «оценка объективного состояния пациента». При этом дается характеристика внешнего вида пациента, окклюзионных взаимоотношений, положения отдельных зубов.

Описанная система являлась идеологической основой созданной нами компьютерной автоматизированной программы оценки качества ортодонтического лечения «ЭСТЕ». Использование ее в электронной форме значительно сокращает время проведения экспертизы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекирова Ф. М., Ларькина Е. А., Гянджали Н. Т. Ошибки и осложнения при ортодонтическом лечении // Бюллетень мед. интернет-конф. — 2013. — Т. 3. — №9. — С. 1077.
2. Кулаков А. А., Шестаков В. Т. Организация системы «Экспертиза качества стоматологической помощи населению России». — М., 2008. — 519 с.
3. Персин Л. С. Ортодонтия. Современные методы диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий: рук-во для врачей. — М.: ИЗПЦ Информкнига, 2007. — 248 с.
4. Трезубов В. В., Михайлов С. М. Система оценки качества ортопедической стоматологической помощи // Стоматология. — 2012. — № 6. — С. 69–71
5. Трезубов В. Н., Щербаков А. С., Фадеев Р. А. Ортодонтия. — М.: Мед.книга; Н.Новгород: НГМА, 2000. — 148 с.

6. Хорошилкина Ф. Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. — М.: Мед.информ.аг-во, 2006. — 544 с.

7. Чавпецов В. Ф. Основы экспертизы качества медицинской помощи и автоматизированная технология его оценки: метод. пособие. Ч. 1 / В. Ф. Чавпецов, С. М. Михайлов, М. А. Карачевцева, П. В. Гуринов. — 16-е изд., перераб. — СПб., 2008, — 47 с.

8. Remarks on drawing up a community health orthodontic assistance protocol / S. R. Hebling, A. C. Pereira, E. Hebling // Cien. Saude Colet. — 2007. — №12 (4). — P. 1067–1078.

РЕЗЮМЕ

О. Б. Спицына, В. Н. Трезубов, В. В. Трезубов

Система экспертной оценки качества ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями

Представлены результаты разработки системы оценки качества ортодонтического лечения пациентов с различными формами зубочелюстно-лицевых аномалий, состоящей из 3 частей: основной части, дополнительной, а также из вспомогательного раздела, позволяющих проводить всеобъемлющую автоматизированную оценку качества ортодонтической стоматологической помощи.

Ключевые слова: оценка качества медицинской помощи, ортодонтическое лечение.

SUMMARY

O. B. Spitsyna, V. N. Trezubov, V. V. Trezubov

The system of expert evaluation of the quality of orthodontic treatment of patients with dento-alveolar anomalies

The article presents the results of developing a system of assessing the quality of orthodontic treatment of patients with various forms of dento-alveolar and facial anomalies, consisting of 3 parts: main and supplementary parts, and auxiliary section, allowing for conduct of comprehensive automated quality assessment of orthodontic dental care.

Keywords: assessment of quality of care, orthodontic treatment.

© О. О. Янушевич, С. Д. Арутюнов, М. М. Антоник, 2015 г.
УДК [616.724-07]: 687.016

**О. О. Янушевич, С. Д. Арутюнов,
М. М. Антоник**

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ОККЛЮЗИИ И ФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Московский медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

В своей повседневной практике врачам-стоматологам необходимо провести оценку смыкания

зубных рядов у пациента в полости рта. Однако визуальный осмотр позволяет обследовать только соотношения зубов с вестибулярной поверхностью при их смыкании, а также при различных движениях нижней челюсти. Используя специальную артикуляционную фольгу либо бумагу, можно получить окклюзионные отпечатки статических и динамических окклюзионных контактов зубов. Оценить смыкание зубов с язычной поверхностью возможно только на гипсовых моделях челюстей, установленных в артикуляторе [5, 7, 9].

Особый интерес представляет изучение окклюзии и артикуляции в индивидуально настроенном артикуляторе с использованием разборных гипсовых моделей [4]. Многие отечественные и зарубежные исследователи указывали на необходимость и важность применения артикуляторов при диагно-

стике окклюзионных нарушений, дисфункций ВНЧС и жевательных мышц [2, 3, 5, 8, 9]. Необходимо отметить, что установка гипсовых моделей в артикулятор в положении центрального соотношения (в отличие от положения принужденного смыкания зубов) позволяет диагностировать принужденное (в обход окклюзионного препятствия) смещение нижней челюсти пациента и провести адекватное стоматологическое лечение с созданием должной центральной окклюзии [6].

Клиническое использование только артикуляционной фольги (бумаги) зачастую недостаточно для того, чтобы провести адекватную диагностику и точную коррекцию окклюзии зубов. Однако развитие компьютерных технологий позволяет проводить клинический мониторинг окклюзии не только с помощью артикуляционной бумаги или фольги, но и с применением аппаратных методов. Полноту обследования можно осуществлять с помощью аппарата T-Scan (фирма *TEKSCAN*, США), который позволяет получить данные о плотности окклюзионных контактов и последовательности их появления, а также определить компоненты баланса окклюзии, такие, как вектор направления силы и равнодействующая окклюзионных сил [4].

Сегодня востребованной является компьютерная диагностика окклюзионных нарушений не только в полости рта, но и на сканированных гипсовых моделях челюстей в виртуальном артикуляторе. Например, программное обеспечение итальянской фирмы *ZIRKONZAHN*, изначально созданное для моделирования и получения высокоточных зубных протезов, оказалось весьма эффективным для проведения полной виртуальной диагностики зубочелюстной системы. В программное обеспечение *ZIRKONZAHN* возможно перенести не только цифровое сканирование ранее полученных гипсовых моделей, но также и результаты внутриротового сканирования камерой TRIOS (фирмы *3SHAPE*).

При углубленной компьютерной диагностике и проверке планирования на объемных моделях с учетом эстетики лица проводится виртуальное наложение анализированных боковых телерентгенограмм головы, цифровой маски лица и двухмерных фотографий лица и зубов в различных проекциях. Такую диагностику можно проводить в процессе выполнения виртуального моделирования на диагностических виртуальных моделях (аналог воскового моделирования в программе «*ZIRKONZAHN*»), а также при проведении виртуального перемещения зубов при планировании ортодонтического лечения (например, в программе «*AVANTIS3D*»). Для точного переноса результатов виртуального планирования исправление окклюзии (ортопедические аппараты) на зубные ряды важно, чтобы совпадали пространственные

координаты в полости рта и программном отображении (в реальном и виртуальном артикуляторе).

Диагностику нарушений окклюзии и артикуляции зубных рядов в полном объеме можно провести компьютерной программой «*ZIRKONZAHN*» с помощью виртуального артикулятора, позволяющего достаточно точно воспроизводить индивидуальные движения нижней челюсти пациента. Виртуальный артикулятор программируется по данным, полученным при проведении электронной аксиографии. Необходимо отметить возможность точного совмещения виртуальных моделей челюстей в центральной окклюзии, полученных при внутриротовом сканировании.

В этом случае совмещение моделей происходит дополнительным внутриротовым сканированием вестибулярной поверхности зубов при их плотном смыкании, когда между зубными рядами нет регистрационных материалов и пациент может контролировать процесс смыкания зубов. Кроме того, существует возможность проверки артикуляции на виртуальной разборной модели нижней челюсти, по аналогии с диагностикой в индивидуальном артикуляторе. Наряду с этим, важны удобства хранения полученной информации по каждому пациенту в виртуальной библиотеке.

При наличии в полости рта у пациента ортодонтической несъемной аппаратуры на зубах значительно облегчается диагностика при внутриротовом сканировании зубных рядов. Так как при снятии оттисков и получении гипсовых моделей приходится изолировать брекеты и нередко снимать ортодонтическую дугу.

Во время проведения виртуальной диагностики возможно совместить не только данные интраорального сканирования зубных рядов и гипсовых моделей, но также соединить сканы моделей, например, полученных до лечения.

Таким образом, существующие цифровые технологии позволяют не только создавать различные съемные и несъемные ортопедические конструкции, но также дают возможность провести высокоточную диагностику нарушений окклюзий с учетом биомеханики височно-нижнечелюстного сустава и эстетики лица пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоник М. М. Анализ статической и динамической окклюзии зубных рядов на диагностических моделях / М. М. Антоник, И. Ю. Лебедеко, С. Д. Арутюнов, Ю. А. Калинин // Росс. стоматолог. журн. — 2011. — № 1. — С. 4–6.
2. Брагин Е. А. Современные методы диагностики, прогнозирования и лечения нарушений смыкания зубных рядов: учеб.-метод. пособие. — Ставрополь, 2006. — 162 с.
3. Долгалев А. А. Комплексная диагностика окклюзионных нарушений зубных рядов у пациентов с патологией височно-нижнечелюстного сустава // Вестн. новых мед. технологий. — 2008. — Т. 15. — № 2. — С. 226–228.

4. Лебеженко И. Ю., Арутюнов С. Д., Антоник М. М. Инструментальная функциональная диагностика зубочелюстной системы: учеб. пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 80 с.: ил.

5. Хватова В. А. Гнатологические принципы в диагностике и лечении патологии зубочелюстной системы // Новое в стоматол. — 2001. — №1. — Спец. вып. — 96 с.

6. Хватова В. А. Проблемы «Клинической гнатологии» // Маэстро стоматол. — 2002. — №8. — С.8–10.

7. Bumann A., Lotzmann U. TMJ disorders and orofacial pain. The Role of Dentistry in a Multidisciplinary Diagnostic Approach. — Stuttgart: Thieme, 2002. — 360 p.

8. Kerstein R.B. Computerized occlusal analysis technology and CEREC case finishing // Int. J. Comput. Dent. — 2008. — № 11(1). — P. 51–63.

9. Slavicec R. The Masticatory Organ: Functions and Dysfunctions. — Klosterneuburg: Gamma Med.-viss. — Fortbildung-AG, 2008. — 544 p.

РЕЗЮМЕ

О. О. Янушевич, С. Д. Арутюнов, М. М. Антоник

Современные методы компьютерной диагностики нарушений окклюзии и функции височно-нижнечелюстного сустава

Традиционные методы инструментальной диагностики нарушений окклюзии и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава достаточно трудоемки и сложны для выпол-

нения. Необходима очень высокая квалификация специалистов, способных провести такую диагностику. В этой связи существующие и постоянно развивающиеся цифровые технологии позволяют не только создавать различные съемные и несъемные ортопедические и ортодонтические конструкции, но также провести высокоточное и более простое обследование окклюзии с учетом биомеханики височно-нижнечелюстного сустава и эстетики лица пациента.

Ключевые слова: окклюзия, внутриворотное сканирование, трехмерные модели челюстей, виртуальный артикулятор, восковое моделирование, эстетика лица.

SUMMARY

O. O. Yanushevich, S. D. Arutyunov, M. M. Antonik

Modern methods of computer diagnostics dental occlusion and TMJ, craniom and ibular system and facial aesthetics

To date, the traditional methods of instrumental diagnosis of occlusion and TMJ — quite time consuming and difficult to perform. Requires a very high qualification of experts capable of conducting such a diagnosis. In this regard, the existing and evolving digital technology can not only produce various removable and nonremovable orthodontic and orthopedic design, but also allow for a precise and easier to perform, diagnose occlusion of dentition with the biomechanics of the temporomandibular joint and the aesthetics of the patient's face.

Key words: dental occlusion, intraoral scanning, 3D models of the jaws, virtual articulator, wax modeling, facial aesthetics.

© А. С. Арутюнов, С. Д. Арутюнов, 2015 г.
УДК 616.716.1-006.6-089.23

А. С. Арутюнов, С. Д. Арутюнов

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО СТОМА- ТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРА- ЦИОННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ОНКО- ЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Кафедра госпитальной ортопедической стоматологии, кафедра клинической стоматологии № 2 Московского медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова

ВВЕДЕНИЕ

Реабилитация больных с приобретенными челюстно-лицевыми дефектами является актуальной медико-социальной проблемой. В структуре специализированной стоматологической помощи важны адекватные и комплексные мероприятия, позволяющие устранить функциональные и эстетические нарушения, приводящие к ограничениям жизнедеятельности, социальной дезадаптации и глубоким психосоциальным проблемам в жизни этого кон-

тингента больных. Особенно сложна реабилитация пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти (ПДВЧ), при которых серьезно нарушаются жизненно важные функции дыхания, глотания, звукообразования, речи, жевания.

В настоящее время нет четкой концепции ведения этой категории больных, что связано с преемственностью в работе челюстно-лицевых хирургов и врачей-стоматологов-ортопедов на этапах реабилитационных мероприятий, детализации и последовательности их участия в обследовании и лечении, а также осведомленности о достижениях современной ортопедической стоматологии, есть разночтения в выборе конструкций челюстных протезов. Не реализованы современные возможности стоматологического материаловедения и оптимизации конструирования челюстно-лицевых протезов с использованием современных компьютерных технологий, что обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования — разрешить вопросы, связанные с преемственностью в работе челюстно-лицевых хирургов и врачей-стоматологов-ортопедов, на этапах реабилитационных мероприятий, детализировать и определить последовательность их участия в диагностике и лечении, а также реализовать современные возможности стоматологического биоматериаловедения и оптимизировать конструирование челюстно-лицевых протезов

с использованием современных компьютерных технологий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами разработан комплекс мер, включающий математическое моделирование, микробиологическое исследование, клиническое стоматологическое обследование, изучение качества жизни.

Нами создана математическая модель дефекта верхней челюсти с различной толщиной и податливостью свободного края слизистой оболочки протезного ложа для obtурирующей части челюстного протеза. В программе «SPLEN» изучено напряженно-деформированное состояние системы: «челюстной протез-обтуратор — дефект верхней челюсти», разработана научно обоснованная концепция ортопедического стоматологического этапа реабилитации больных с ПДВЧ челюстными протезами-обтураторами с использованием эластического слоя двойного базиса.

Клиническая часть работы выполнена в отделении челюстно-лицевой, пластической хирургии, экто- и эндопротезирования Центра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии МГМСУ им. А. И. Евдокимова; в отделении стоматологии и ортопедии Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАН, ортопедическом отделении Областной стоматологической поликлиники г. Орла.

Обследованы 400 пациентов с дефектами травматического и послеоперационного (онкологического) генеза. Из них были отобраны 170 пациентов с ПДВЧ, ранее протезированные челюстными протезами-обтураторами разных типов из разных протетических материалов: 120 человек — в РОНЦ им. Н. Н. Блохина, 12 — в Областной стоматологической поликлинике г. Орла; 38 — в МГМСУ. Из акриловых пластмасс были получены 132 протеза-обтуратора по традиционной технологии, из полиуретана — 38 традиционной конструкции. Обследованные пациенты жаловались на плохую фиксацию протезов, особенно при полной потере зубов, на недостаточное разобщение полостей носа, рта и верхнечелюстных пазух, воспаление пародонта сохранившихся зубов и слизистой оболочки протезного ложа и т. д.

При реабилитации пациентов использовали усовершенствованные клинические и зуботехнические лабораторные методики и конструкции зубочелюстных протезов, на которые получены патенты РФ.

Для обоснования выбора базисного материала протезов-обтураторов в эксперименте *in vitro* применяли методику оценки первичной адгезии резидентных и пародонтопатогенных бактерий, а также дрожжеподобных грибов *Candida* (В. Н. Царев, 2009) к стандартным образцам четырех базисных

материалов: «Фторакс» (ЗАО «Стома», Украина), «RELINEXtraSoft» (GC, Япония), полиуретанов «Денталур» и «ДенталурП» (ОАО «Денталур», Россия).

Проведен клинико-микробиологический мониторинг, включающий динамическое обследование 91 пациента (43 мужчины и 48 женщин в возрасте 47–67 лет) с протезами-обтураторами, замещавшими послеоперационные дефекты верхней челюсти. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от базисного протетического материала обтуратора: 1-я группа (25 чел. — полиметилметакрилатная пластмасса высокотемпературной полимеризации); 2-я (20 чел.) — силиконовый материал; 3-я (24 чел.) — жесткий полиуретан; 4-я (22 чел.) — с полными обтураторами из эластичного полиуретана.

Микробиологические исследования проведены на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии, а также в лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Для контроля эффективности разных типов протетических материалов для протезов-обтураторов осуществляли культуральное исследование (бактериологический метод) в условиях анаэробно-полимеразную цепную реакцию (ПЦР) — молекулярно-биологический метод.

Исследование проводили до начала ортопедического этапа лечения (через 2–3 месяца после хирургического вмешательства, курсов лучевой и химиотерапии), в 1-е сутки после установки протеза-обтуратора (через 18–20 ч), на 5-е и 15-е сутки, а затем в отдаленные сроки пользования (через 3 месяца, 6 и 12 месяцев).

Взятие материала для культурального исследования проводили стандартным сорбирующим тампоном с поверхности обтуратора в зоне прилегания слизистой оболочки, что позволяло получать интегральные данные о состоянии биопленки как протеза, так и слизистой оболочки протезного ложа. Взятие материала для ПЦР проводили с помощью специальных стандартных щеток из той же зоны.

Клиническое обследование больных с послеоперационными дефектами лица и челюстей проводили с обязательным дополнительным лучевым исследованием (КТ, МРТ, ОПТГ). При сложной клинической картине получали стереолитографические модели.

Полученные статистические данные были сведены в специальные разработанные таблицы, которые преобразовались в аналитические. На следующем этапе рассчитывались относительные (интенсивные и экстенсивные коэффициенты) и средние величины, ошибки репрезентативности, коэффициенты корреляции. Для малой выборки (менее 20 наблюдений, в частности, при оценке результатов ПЦР) использовали критерий Манна — Уитни ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью математического моделирования и численного эксперимента изучено напряженно-деформированное состояние системы «слизистая оболочка края дефекта верхней челюсти — obturator челюстного протеза».

В процессе проведения численных экспериментов (8 этапов) были построены оценки, с помощью которых определены преимущества той или иной конфигурации фиксирующего выступа obturatorа, удерживающего челюстной протез на верхней челюсти.

Установлена зависимость усилий введения и выведения протеза-obturatorа от свойств эластичных базисных материалов и геометрических параметров obturatorующей части челюстного протеза.

Получены важные для практики заключения о выборе материала для эластичной подкладки obturatorа, ее толщины при различных размерах верхнечелюстных дефектов, о конструктивных особенностях протеза при наличии и отсутствии зубов у пациентов после хирургического вмешательства.

В экспериментальной микробиологической части работы было установлено, что первичная адгезия основных пародонтопатогенных видов *A. Actinomicetemcomitans*, *P. Intermedia* и *F. Nucleatum*, а также дрожжеподобных грибов *Candidaalbicans* к изучаемым конструкционным материалам на основе полиуретана была существенно ниже, чем у традиционно используемых акриловой пластмассы горячей полимеризации и силикона. При этом у образцов из эластичного полиуретана марки «ДенталурП» в некоторых случаях были более высокие индексы адгезии, чем у жесткого полиуретана «Денталур». Полученные данные могут иметь принципиальное значение при выборе протетического материала для obturatorа, так как более низкая колонизация вирулентными видами может рассматриваться как надежное средство профилактики обострений хронического разлитого пародонтита, развития стоматитов или других гнойно-воспалительных процессов анаэробной и смешанной бактериальной или грибковой природы.

При проведении клинических исследований мы учитывали, что важнейшим интегральным показателем состояния гигиены полости рта, наряду с параметрами стойкости вирулентных видов бактерий, дрожжеподобных грибов *Candidaalbicans* и пародонтопатогенов, является микробное число или общая микробная обсемененность поверхности протеза-obturatorа.

В результате клинико-лабораторного исследования установлено, что базисный материал на основе полиуретана не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на структуру микробиоценоза протезной биопленки, в том числе на важнейших

представителей резистентной стабилизирующей микрофлоры. Колонизация ведущим видом *Streptococcusanguis* не превышала 10^{6-7} CFU/ml у полиуретана, в то время как на других материалах она достигала 10^9 CFU/ml, что может способствовать развитию воспалительных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании данных микробиологических и молекулярно-генетических исследований предпочтительно использовать полиуретан в качестве базисного материала для съемных челюстных протезов в силу его высокого уровня инертности, а также низких уровней адгезии и колонизации патогенной микрофлорой полости рта.

Вместе с тем во всех группах, хотя и с меньшей частотой, в случаях применения полиуретановых базисов установлена длительная устойчивость представителей основных пародонтопатогенных видов (1-го порядка) в составе протетической биопленки в зоне соприкосновения слизистой оболочки с obturatorом. Этот факт требует серьезного отношения клиницистов и является прямым показанием к системной селективной антибактериальной терапии, направленной на представителей пародонтопатогенной микрофлоры, в сочетании с профилактикой, предусматривающей высокоэффективную гигиену зубов и протезов, коррекцию состояния биопленки и применение антисептических ирригаторов. С этой целью нами разработан obturator, используемый в период осуществления гигиенических мероприятий [4].

Этапы реабилитации больных с ПДВЧ включали:

- получение функционального оттиска после резекции части верхней челюсти [18];

- немедленное протезирование в ранний послеоперационный период разобщающим хирургическим пластиночным аппаратом [19] и, для тех же целей, конструкцией, фрезерованной с помощью стоматологических компьютерных технологий авторским методом [3, 4, 8];

- последующую замену разобщающей конструкции на формирующий челюстной протез-obturator [7] в сроки от 2 до 3 недель после операции;

- применение для завершающего этапа лечения современных протетических базисных материалов различной степени эластичности [22]; протезов-obturatorов из полиуретана [5], полый конструкции obturatorа [6], эластичной полый конструкции obturatorа, позволяющих повысить эффективность проводимых реабилитационных мероприятий [13, 20], усовершенствованные конструкции зубочелюстных протезов-obturatorов [1, 9 – 11] и способы их реализации [1, 16, 17, 20].

Таким образом, при подборе протетического материала для протезирования пациентов этой категории следует учитывать клинические и микробио-

логические параметры, в частности, наличие очагов инфекции в полости рта, ассоциированных с присутствием пародонтопатогенных видов микробов, наличие представителей вирулентной флоры и грибов рода *Candida*. Для выявления носительства вирулентных видов микрофлоры целесообразно проводить бактериологические исследования для обнаружения анаэробных бактерий пигментобразующей группы, микологические — для выявления грибов рода *Candida*, ПЦР-диагностику — для обнаружения пародонтопатогенов 1-го порядка.

Для повышения эффективности ортопедической стоматологической реабилитации больных с приобретенными дефектами верхней челюсти онкологического генеза целесообразно руководствоваться предложенными авторскими технологиями и конструкциями челюстных протезов-обтураторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов С. Д., Арутюнов А. С., Кравцов Д. В. и др. Зубочелюстной протез: пат. РФ на полезную модель № 95504. — М.: БИПМ. — 2010. — Т. 3. — № 19.
2. Арутюнов С. Д., Арутюнов А. С., Пивоваров А. А. и др. Разобщающий послеоперационный зубочелюстной протез: пат. РФ на изобретение № 2535078. — М.: БИПМ. — 2014. — № 34.
3. Арутюнов С. Д., Арутюнов А. С., Пивоваров А. А. и др. Способ изготовления разобщающего послеоперационного зубочелюстного протеза для верхней челюсти: пат. РФ на изобретение № 2532366. — М.: БИПМ. — 2014. — № 31.
4. Арутюнов С. Д., Арутюнов А. С., Царева Е. В. и др. Устройство для обеспечения проведения мероприятий индивидуальной гигиены у пациентов с послеоперационными дефектами челюстей: пат. РФ на изобретение № 2548563. — М.: БИПМ. — 2015. — № 35.
5. Арутюнов С. Д., Лебеденко И. Ю., Арутюнов А. С. и др. Способ изготовления челюстно-лицевого имediat протеза верхней челюсти с обтуратором из полиуретана: пат. РФ на изобретение № 2402993. — М.: БИПМ. — 2010. — Т. 2. — № 31.
6. Арутюнов С. Д., Лебеденко И. Ю., Арутюнов А. С. и др. Способ изготовления зубочелюстного протеза верхней челюсти с полым обтуратором: пат. РФ на изобретение № 2404723. — М.: БИПМ. — 2010. — Т. 3. — № 33.
7. Арутюнов С. Д., Лебеденко И. Ю., Арутюнов А. С. и др. Способ изготовления разобщающего послеоперационного челюстного протеза для верхней челюсти: пат. РФ на изобретение № 2427344. — М.: БИПМ. — 2011. — Т. 3. — № 24.
8. Арутюнов С. Д., Мальгинов Н. Н., Арутюнов А. С. и др. Способ изготовления разобщающего послеоперационного зубочелюстного протеза для верхней челюсти: пат. РФ на изобретение № 2532368. — М.: БИПМ. — 2014. — № 31.
9. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Зубочелюстной протез-обтуратор: пат. РФ на изобретение № 2480180. — М.: БИПМ. — 2011. — Т. 1. — № 12.
10. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Верхнечелюстной протез-обтуратор: пат. РФ на изобретение № 2489113. — М.: БИПМ. — 2011. — Т. 1. — № 22.
11. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Зубочелюстной протез-обтуратор: пат. РФ на изобретение № 2489115. — М.: БИПМ. — 2013. — Т. 1. — № 22.
12. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Зубочелюстной протез: пат. РФ на полезную модель № 124141. — М.: БИПМ. — 2011. — № 2.
13. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Зубочелюстной протез-обтуратор: пат. РФ на изобретение № 2452431. — М.: БИПМ. — 2010. — Т. 1. — № 16.
14. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Способ зубочелюстного протезирования: пат. РФ на изобретение № 2452430. — М.: БИПМ. — 2011. — Т. 1. — № 61.
15. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Способ изготовления челюстного протеза-обтуратора: пат. РФ на изобретение № 2477102. — М.: БИПМ. — 2011. — Т. 2. — № 7.
16. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Способ изготовления зубочелюстного протеза-обтуратора: пат. РФ на изобретение № 2482814. — М.: БИПМ. — 2011. — Т. 1. — № 15.
17. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Способ изготовления зубочелюстного протеза-обтуратора: пат. РФ на изобретение № 2454968. — М.: БИПМ. — 2010. — Т. 1. — № 19.
18. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Способ получения функционального оттиска после резекции верхней челюсти: пат. РФ на изобретение № 2423955. — М.: БИПМ. — 2011. — Т. 3. — № 20.
19. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Формирующий зубочелюстной протез-обтуратор: пат. РФ на изобретение № 2426517. — М.: БИПМ. — 2011. — Т. 2. — № 23.
20. Арутюнов С. Д., Янушевич О. О., Арутюнов А. С. и др. Челюстной протез-обтуратор: пат. РФ на изобретение № 2477103. — М.: БИПМ. — 2011. — Т. 2. — № 7.
21. Давыдова М. М., Плахтий Л. Я., Царев В. Н. Методы микробиологического исследования, применяемые в стоматологии // Микробиол., вирусол. и иммунол. полости рта / под ред. проф. В. Н. Царева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
22. Лебеденко И. Ю., Воронов А. П., Арутюнов С. Д. и др. Состав для изготовления подкладки под базис съемного зубного протеза: пат. РФ на изобретение № 2198648. — М.: БИПМ. — 2003. — № 5.
23. Николаева Е. Н. Молекулярно-генетические маркеры риска генерализованного пародонтита и их применение в диагностике: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008.
24. Царев В. Н. Микробиология, вирусология и иммунология: учеб. для мед. вузов. — М.: Практ. мед., 2009.

РЕЗЮМЕ

А. С. Арутюнов, С. Д. Арутюнов

Совершенствование ортопедического стоматологического лечения больных с послеоперационными дефектами верхней челюсти онкологического генеза

Представлено комплексное исследование, в результате которого выявлены ключевые проблемы, дано математическое и клиничко-микробиологическое обоснование современных принципов оказания ортопедической стоматологической помощи больным с приобретенными дефектами верхней челюсти онкологического генеза.

Ключевые слова: челюстно-лицевой дефект, математическое обоснование параметров конструкции зубочелюстного протеза-обтуратора, микробиологический выбор конструкционного материала.

SUMMARY

A. S. Arutyunov, S. D. Arutyunov

Improvement of orthopedic dental treatment of patients suffering post-surgery defects of the maxilla of cancer genesis

The paper presents a comprehensive study identifying the key issues and giving the mathematical, and clinical and microbiological substantiation of modern principles of providing orthopedic dental care to patients with acquired defects of the upper jaw of cancer genesis.

Keywords: maxillofacial defect, mathematical substantiation of design parameters of the maxilla-dental obturator prosthesis, microbiological selection of constructional material.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616.216.1:616.314.724

**А. В. Цимбалистов, А. А. Копытов,
Л. В. Пажинский, В. И. Тяжлов**

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА РЕАКЦИИ ЭПИТЕЛИЯ ВЕРХНЕ- ЧЕЛЮСТНЫХ СИНУСОВ НА ОККЛЮЗИОННУЮ НАГРУЗКУ

Кафедра детской и ортопедической стоматологии Белгородского государственного университета

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, воспалительные заболевания верхнечелюстного синуса по-прежнему являются социально значимой патологией [1, 3].

Интенсивное, длительное нагружение, в особенности утратившей целостность, зубной дуги приводит к деформациям и разрушению тканей, удерживающих корни зубов. Если прочностные характеристики пародонта достаточно высоки, деформируются и разрушаются иные, участвующие в измельчении пищевого комка, ткани челюстно-лицевой области [8]. К наиболее часто обсуждаемым видам данного разрушения относится ряд заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, патологическая стираемость зубов.

Известен ряд классификаций одонтогенных гайморитов: И. Г. Лукомского (1950), Г. Н. Марченко (1966), В. Е. Щегельского (1979), А. Г. Шаргородского (1985), А. А. Тимофеева (1989), А. А. Сединкина (2000), Г. З. Пискунова (2002) и т. д.

Все приведенные классификации объединяет один принцип. Он заключается в констатации признаков развивающегося заболевания в момент обращения больного к врачу. В то же время в них не находят отражения функциональные условия, формирующие предпосылки к развитию верхнечелюстного синусита [4]. В доступной литературе нам не встречались данные о состоянии толщины эпителия, выстилающего поверхности верхнечелюстного синуса, с учетом качественного и количественного соотношения «апекс — дно верхнечелюстного синуса», патогенетическая значимость которых упоминается всеми авторами.

Гипотеза: функциональная перегрузка зубов, корни которых находятся в объеме верхнечелюстного синуса или в непосредственной близости от него, вызывает в ответ на повторяющуюся окклюзионную травму локализованную, гиперпластическую реакцию многоядерного цилиндрического мерцательного эпителия.

Наша гипотеза косвенно подтверждается широко распространенной концепцией о необратимых изменениях слизистой оболочки, которую следует удалять хирургическим путем, поскольку терапевтическое лечение не приводит к выздоровлению [5, 7].

Данное положение демонстрирует не казуальность терапевтического подхода, объясняя его неэффективность в ряде случаев, среди которых имеет место окклюзионная травма, поддерживающая воспаление в слизистой оболочке верхнечелюстных синусов.

Вероятность увеличения толщины слизистой оболочки более 2 мм под воздействием окклюзионной травмы демонстрируется следующими рассуждениями.

Существует два варианта перемещения зуба. До утраты межзубных контактов окклюзионное нагружение перемещает зуб, как правило, поступательно, о чем свидетельствует целостность замыкающей компактной пластинки. В данном случае все точки зуба перемещаются по параллельным траекториям, на одинаковое расстояние. Зуб, ограничивающий дефект зубной дуги дистально, как правило, перемещается по окружности, что приводит к разновеликим перемещениям точек корня и коронки зуба. При этом диагностируется нарушение целостности замыкающей компактной пластинки. Разница в расстоянии, на которое перемещаются точки корня и коронки зуба, зависит от места локализации центра вращения зуба.

Известно несколько подходов к решению задач, описывающих вращательное перемещение зуба. Ряд авторов, изучающих деформации пародонта, приверженцев сеточного подхода к организации математического алгоритма, полагают, что центр вращения располагается на оси зуба, вблизи его верхушки. Этот постулат обрел особую популярность при использовании математических моделей, широко распространенных у проектировщиков строений и механизмов. Математики, описывавшие и решавшие задачу деформации пародонта, пере-

носили привычный сеточный подход, а именно — метод конечных элементов, считая зуб «балкой с заземленным концом». Метод конечных элементов достаточно трудоемкий, и, чтобы описать нулевое положение задачи «зубоальвеолярный сегмент», требуется отобразить математическим языком биофизику примерно 70 000 точек модели [9]. Задача считается решенной, что позволяет продемонстрировать изменение системы после первого точечного контакта «зуб — кость». Для описания контактов второй, третьей точки в моменты времени t_2 , t_3 задачу необходимо переписывать заново, что значительно повышает трудозатраты и обычно не реализуется.

Предположим, что условия задачи поставлены правильно. В данном случае, если бы центр вращения находился вблизи верхушки корня, то в клинике просвет периодонтальной щели увеличивался бы в направлении коронки зуба. Установлено, что просвет периодонтальной щели соответствует по форме песочным часам, с сужением в области средней трети корня. Из чего следует, что центр вращения зуба не может находиться в периапикальной области.

Рассмотрим предлагаемую нами формализацию. Как правило, в задачах, изучающих вращение тела, описываются случаи, при которых ось вращения твердого тела проходит через центр его массы [6]. Перенесем центр вращения в точку, соответствующую центру массы зуба. Начало окклюзии — момент t_1 . Антагонист нагружает зуб. Зуб, перемещаясь, достигает верхушки альвеолярной перегородки. В момент t_2 центр вращения сместится и выйдет за пределы корня зуба. При этом щечный бугорок антагониста скользит к наиболее глубокой точке фиссуры, нагрузка на периапикальные ткани возрастает. Формализуя задачу, рассмотрим рычаг первого рода. Проведем линии, соединяющие центр вращения C с точкой, расположенной на верхушке корня B и любой из точек на окклюзионной поверхности зуба A .

Эти линии будут являться радиусами очерчиваемых окружностей. Радиус B больше радиуса A на коэффициент n . Соответственно, окружности, очерченные данными радиусами, будут отличаться на коэффициент n . Совместим радиусы.

Под воздействием нагрузки смещающей зуб на 2° каждая точка радиусов B и A сместится на 2°

с образованием радиусов B_1 и A_1 . Экскурсия крайних точек зуба, совпадающих с крайними точками радиусов в области апекса и окклюзионной поверхности, будет также равна 2° . Дуги BB_1 и AA_1 , ограниченные радиусами, будут отличаться линейно на коэффициент n . Радиальная величина иллюстрируется условно, для наглядности изображения. Следовательно, при любом возможном смещении зуба точки B и A будут совершать экскурсии, равные в радиальном исчислении, но различные в линейном. Считается, что высота коронки соотносится с длиной корня как 1:2, следовательно, в момент нагрузки коронка зуба совершает экскурсию коронки в 2 мм, то следует иметь в виду, что апикальная точка корня перемещается на 4 мм. В случае, если корень зуба выстоит в просвет верхнечелюстного синуса, то у данного пациента возможно развитие гиперпластической реакции многоядерного цилиндрического мерцательного эпителия.

Цель исследования — классифицируя клинито-топографическое соотношение дна верхнечелюстных пазух и корней боковых зубов верхней челюсти у лиц, не предъявляющих жалоб на состояние ЛОР-органов, дать статистическую оценку реакции эпителия верхнечелюстного синуса на окклюзионную нагрузку.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на ортопантомографе с функцией объемной графики Toshiba PaX — Reve 3D. У пациентов изучался коэффициент линейного ослабления рентгеновского излучения, представленный в виде гистограммы, изображающей зависимость изменения эмиссии на данном отрезке выделенной секущей в условных единицах по шкале Хаунсфилда. Оценивались пристеночные гомогенные затемнения, плотно прилегающие к ограничивающим их поверхностям. Определялась толщина выполняющих просвет верхнечелюстного синуса эпителиальных структур, располагающихся непосредственно на периосте или корнях зубов. Для измерения строили перпендикуляр из диагностируемой точки костной ткани или корня зуба со значением не менее 180 HU в направлении любой из подходящих осей (абсциссе, ординате или аппликате) до точки, соответствующей границе изображения мягких тканей со значением не менее 350 HU. Изучение морфологии образцов дна верхне-

Таблица 1

Наличие затемнения в просвете верхнечелюстного синуса у пациентов первой группы (n=76)

Подгруппа 1А (n = 41)				Подгруппа 1В (n = 35)			
дефекты зубного ряда		интактный зубной ряд		дефекты зубного ряда		интактный зубной ряд	
затемнение есть	затемнения нет	затемнение есть	затемнения нет	затемнение есть	затемнения нет	затемнение есть	затемнения нет
10 (45,5 %)	12 (54,5 %)	6 (31,6 %)	13 (68,4 %)	6 (30,0 %)	14 (70,0 %)	1 (6,3 %)	14 (93,7 %)

челюстного синуса ($n = 6$) толщиной не более 3 мм проводили с помощью растрового ионно-электронного микроскопа Quanta 200 3D с использованием детектора вторичных электронов.

К исследованию были приняты 300 томограмм пациентов, мужчин и женщин в возрасте от 19 до 55 лет, с нарушением целостности зубных дуг ($n = 168$) и с интактными зубными дугами ($n = 132$) (табл. 1). Пациенты обращались в лечебные учреждения стоматологического профиля с жалобами на различные заболевания жевательного аппарата. Ни один из больных не предъявлял жалоб, требующих проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями верхнечелюстного синуса.

Для достижения поставленной цели пациенты были разделены на три группы. Первую группу сформировали из 76 пациентов (25,3%), у которых корни зубов отстояли более чем на 2 мм от дна верхнечелюстного синуса. Во вторую группу включили 107 пациентов (35,7%), у которых хотя бы один из корней зубов прилегал ближе чем на 2 мм ко дну верхнечелюстного синуса. В третью группу вошли 117 пациентов (39,0%). У них хотя бы один из корней определялся в просвете верхнечелюстного синуса. Из пациентов первой группы, имеющих на верхней челюсти боковые зубы, нуждающиеся в эндодонтическом лечении, или ранее депульпированные зубы, сформировали подгруппу 1А; пациентов с боковыми зубами на верхней челюсти, не нуждающимися в эндодонтическом лечении и не подвергавшимися ему ранее, объединили в подгруппу 1В. Реализуя подобный подход, сформировали подгруппы 2А, 2В и 3А, 3В из пациентов второй и третьей групп соответственно.

В подгруппе 1А среди лиц с дефектами зубного ряда затемнение в проекции верхнечелюстного синуса диагностировалось в 45,5% случаев, среди лиц с интактным зубным рядом — в 31,6%. В подгруппе 1В у пациентов с дефектами зубных рядов затемнение в проекции верхнечелюстного синуса диагностировалось в 30,3% случаев, среди лиц с интактным зубным рядом — в 6,3%. Всего в первой группе у 23 пациентов, что составило 30%, наблюдалось затемнение в проекции верхнечелюстного синуса (табл. 1).

В подгруппе 2А среди пациентов с частичной потерей зубов затемнение в проекции верхнечелюстного синуса диагностировалось в 84,2% случаев,

среди лиц с интактным зубным рядом — в 78,8%. В подгруппе 2В у пациентов с дефектами зубного ряда затемнение в проекции верхнечелюстного синуса диагностировалось в 65,1% случаев, среди лиц с интактным зубным рядом — в 30,8%. Всего во второй группе у 77 пациентов, что составило 72,0%, наблюдалось затемнение в проекции верхнечелюстного синуса (табл. 2).

В подгруппе 3А среди лиц с частичной потерей зубов затемнение в проекции верхнечелюстного синуса диагностировалось в 88,6% случаев, среди лиц с интактным зубным рядом — в 69,0%. В подгруппе 3В у пациентов с дефектами зубного ряда затемнение в проекции верхнечелюстного синуса диагностировалось в 70,4% случаев, среди лиц с интактным зубным рядом — в 47,1%. В третьей группе у 86 пациентов, что соответствовало 73,5%, наблюдалось затемнение в проекции верхнечелюстного синуса (табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 300 пациентов, не предъявлявших жалобы на заболевания ЛОР-органов, обратившихся за оказанием стоматологической помощи, у 186 (62%) определялись гомогенные затемнения толщиной более 2 мм, плотно прилегающие к поверхностям, ограничивающим просвет верхнечелюстного синуса. В первой группе таких образований выявлено 30,0%, во второй — 72,0%, в третьей — 73,5%. Для определения значимости костной ткани, предохраняющей эпителий гайморовой пазухи от окклюзионного нагружения, проведено микроскопирование костных фрагментов дна гайморовой пазухи.

Геометрия губчатого пространства костной ткани дна верхнечелюстного синуса, а именно — соотношение площади балок к площади пор, позволяет судить об эффективном губчатом пространстве, занятом сквозными порами, т. е. открытой губчатой системе. Обсуждая генез окклюзионной травмы, приводящей к гиперпластической реакции эпителия верхнечелюстного синуса, необходимо рассмотреть:

- повреждение твердым телом, возникающее из-за трения корня зуба о костную ткань дна гайморовой пазухи;
- гидравлическое повреждение, приводящее к возрастанию фильтрационного давления десне-

Таблица 2

Наличие затемнения в просвете верхнечелюстного синуса у пациентов второй группы ($n=107$)

Подгруппа 2А ($n = 71$)				Подгруппа 2В ($n = 36$)			
дефекты зубного ряда		интактный зубной ряд		дефекты зубного ряда		интактный зубной ряд	
затемнение есть	затемнения нет	затемнение есть	затемнения нет	затемнение есть	затемнения нет	затемнение есть	затемнения нет
32 (84,2 %)	6 (15,8 %)	26 (78,8 %)	7 (21,2 %)	15 (65,1 %)	8 (34,8 %)	4 (30,8 %)	9 (62,2 %)

Наличие затемнения в просвете верхнечелюстного синуса у пациентов третьей группы (n=117)

Подгруппа 3А (n = 73)				Подгруппа 3В (n = 44)			
дефекты зубного ряда		интактный зубной ряд		дефекты зубного ряда		интактный зубной ряд	
Затемнение есть	затемнения нет	затемнение есть	затемнения нет	затемнение есть	затемнения нет	затемнение есть	затемнения нет
39 (88,6 %)	6 (11,4 %)	20 (69,0 %)	8 (31,0 %)	19 (70,4 %)	8 (29,6 %)	8 (47,1 %)	9 (52,9 %)

вой жидкости в губчатой системе костной ткани дна гайморовой пазухи, растягивающее, в соответствии с фронтом ударной волны, слизистую оболочку гайморовой пазухи.

У пациентов, составивших первую группу, в 30,3 % случаев выявлены изображения с утолщением слизистой оболочки, выступающей гайморову пазуху. У пациентов второй и третьей группы — в 72,0 и 73,5 % соответственно. Согласно полученным данным, в случае толщины дна гайморовой пазухи более 2 мм совокупное инфекционное, «твердотельное» и гидравлическое повреждение эпителия гайморовой пазухи проходит «в пределах нормы адаптации» (Ф. З. Меерсон, 1986).

Обсуждая последствия окклюзионной травмы, необходимо отметить, кроме увеличения толщины слизистой оболочки верхнечелюстного синуса, развивающееся нарушение микроархитектуры дна верхнечелюстного синуса, т. е. балочную систему, формирующую губчатую кость.

В подгруппе 1А затемнение в области верхнечелюстного синуса наблюдается на 16 изображениях, в подгруппе 1В — на 7, что составило 39,0 и 20,0 % соответственно. В подгруппе 2А затемнение определяется гораздо чаще — в 58 случаях (81,6 %), в подгруппе 2В — в 19 случаях (52,7 %). В подгруппе 3А затемнение наблюдается на 59 изображениях, в подгруппе 3В — на 27, что составило 80,8 и 61,3 % соответственно. В подгруппах пациентов, нуждающихся в эндодонтическом лечении или имеющих ранее депульпированные зубы, количество изображений, на которых определяется затемнение верхнечелюстного синуса, превышало количество изображений с затемнением верхнечелюстного синуса в подгруппах пациентов, не нуждавшихся и не переносивших ранее эндодонтическое лечение. Данный факт подтверждает общепризнанное мнение о возможности развития инфекционного одонтогенного синусита.

В подгруппах пациентов, не нуждавшихся и не переносивших ранее эндодонтическое лечение, количество определяемых здоровым верхнечелюстным синусом наблюдалось чаще среди лиц с интактным зубным рядом, чем с частичной потерей зубов. В подгруппе 1В количество изображений здорового верхнечелюстного синуса при интактном зубном ряде составило 93,7 %, при дефектах зубного ряда — 70 %. В подгруппах 2В данное соотношение составило 62,2 и 34,8 %. В подгруппе 3в —

соответственно 52,9 и 29,6 %. С учетом разного по характеру перемещения зубов в интактном зубном ряде с выраженными межзубными контактами и при дефектах зубного ряда можно говорить, что нарушение целостности зубной дуги приводит к увеличению количества лиц, в просвете верхнечелюстных синусов которых определяется гомогенное затемнение, т. е. развивается обусловленная различным характером перемещения зуба локализованная, гиперпластическая реакция многоядерного цилиндрического мерцательного эпителия.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение целостности зубной дуги приводит к смещению центра вращения зуба из точки соответствующей центру масс зуба в точку, расположенную на межзубной перегородке. Учитывая соотношение 1:2 длины корня и высоты коронки зуба, контактные точки корня и коронки, при едином нагружении перемещаются на равные расстояния в радиальном исчислении. В линейном исчислении контактная точка корня перемещается на расстояние, в два раза большее, чем контактная точка коронки.

2. Определение гомогенных затемнений в проекции верхнечелюстных синусов толщиной более 2 мм в первой группе наблюдается у 30,3 % пациентов, а во второй и третьей группах — 72,0 и 73,5 % пациентов соответственно, что доказывает состоятельность дна костной ткани толщиной более 2 мм в качестве амортизатора окклюзионного повреждения слизистой оболочки гайморовой пазухи.

3. Одинаковое количество гомогенных затемнений в проекции верхнечелюстных синусов среди пациентов второй и третьей групп подтверждает равную значимость в повреждении слизистой оболочки гайморовой пазухи «твердотельного» и гидравлического повреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А. А. Использование вихретоковой синусоскопии в диагностике и комплексном лечении больных одонтогенными верхнечелюстными синуситами и сочетанной патологией внутриносевых структур: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2012. — 20 с.
2. Вращение твердого тела. URL: <http://www.physics.ru/courses/op25part1/content/chapter1/>.
3. Коваленко И. П. Одонтогенные верхнечелюстные синуситы, вызванные внедрением в пазуху пломбирочного

материала: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 2013. — 21 с.

4. *Копытов А. А.* Возможность адаптации фрагментированного корня с нарушенными прочностными характеристиками // *Эндодонтия TODAY*. — 2010. — № 4. — С. 6–10.

5. *Лукомский И. Г.* Одонтогенные гаймориты. — М., 1950. — С. 244–250.

6. *Меерсон Ф. З.* Физиология адаптационных процессов. — М., 1986. — С. 10–69.

7. *Тимофеев А. А.* Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. — Киев: Червона Рута — Турс, 2004. — 1062 с.

8. *Трезубов В. Н., Сапронова О. Н., Кусевицкий Л. Я.* Явление образования протетического пародонтита у человека (клиническая форма пародонтитов) // *Ин-т стоматол.* — 2008. — Т. 4. — № 41. — С. 48–49.

9. *Чуйко А. Н., Шинчуковский И. А.* Биомеханика в стоматологии: монография. — Харьков: Форт, 2010. — 468 с.

РЕЗЮМЕ

А. В. Цимбалитов, А. А. Копытов, Л. В. Пажинский, В. И. Тяжлов

Количественная оценка реакции эпителия верхнечелюстных синусов на окклюзионную нагрузку

Считается, что возникновение одонтогенных синуситов обуславливается распространением инфекции из периа-

пикальных тканей зубов. На важность клинико-топографического соотношения «дно гайморовой пазухи — апексы зубов» указывается довольно часто, но, как правило, предлагаемые данные получены путем описания сравнительно небольших выборок из коллекций мацерированных черепов, что не дает возможности выявить закономерности строения лицевого черепа и расположения альвеолярного отростка и зубов.

Ключевые слова: окклюзия, перемещение зуба, повреждение, гайморит.

SUMMARY

A. V. Tscymbalistov, A. A. Kopytov, L. V. Pazhinsky, V. I. Tyazhlov

Quantitative assessment of the response of maxillary sinuses to occlusive load

It is believed that odontogenic sinusitis is caused by spread of infection from periapical tissues of teeth. Importance of clinical topographic ratio between bottom of the maxillary sinus and apexes of chewing teeth is referred to quite often, but usually the data proposed are received by describing relatively small samples from collections of macerated skulls, which makes it impossible to determine any regularities in structure of the facial skull and in location of the alveolar bone and teeth.

Keywords: occlusion, occlusion, damage, sinusitis.

© А. А. Краснов, 2015 г.
УДК 616.89-008.1-02

А. А. Краснов

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДОБОЛЕЗНЕННОГО ПЕРИОДА И ВАРИАНТОВ ДЕБЮТА ЭНДОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Кафедра психиатрии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

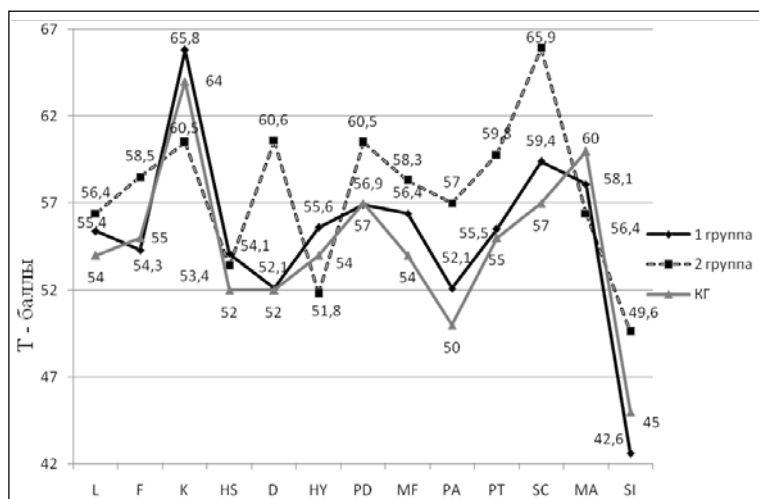
Актуальной проблемой современной психиатрии является изучение наиболее ранних (предболезненных) проявлений психических расстройств [3]. При этом высказывается мнение, что уже в доболезненный период заболевания может оформляться вариативность предстоящего психопатологического процесса [5]. В частности, по результатам многолетних исследований [4] была сформулирована концепция о двух разновидностях шизофрении с преимущественно позитивной и негативной симптоматикой, при этом выдвинуто предположение, что выделенные разновидности различаются особенностями доболезненного периода и их соотно-

шением с вариантами дебюта психических расстройств. Однако накопленные сведения не позволяют составить исчерпывающее представление о доболезненном периоде эндогенных психических расстройств (ЭПР), при этом данные об использовании дименсионального подхода в исследовании предболезненных психических нарушений в современной литературе отсутствуют.

Цель исследования — изучить соотношение феноменологических, личностных, когнитивных особенностей доболезненного периода ЭПР и клинических особенностей манифестации этих заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе многолетнего (1986 — 2012 гг.) изучения психического здоровья учащихся военных учебных заведений (средний возраст — $21,5 \pm 1,5$ года) выделена группа курсантов, госпитализированных в психиатрический стационар с ЭПР (рубрика F2 по МКБ-10) в различные периоды обучения ($n = 107$). Контрольную группу (КГ) составили психически здоровые на протяжении всего обучения учащиеся ($n = 239$). Изучены анамнестические сведения о доболезненном периоде ЭПР у обследованных лиц, а также архивные данные профессионального психологического отбора этих же военнослужащих при поступлении в вуз, которые были сопоставлены с особенностями манифеста ЭПР.



Профиль СМИА у учащихся с благополучным (1-я группа) и неблагополучным (2-я группа) доболезненным периодом ЭПР

При этом, помимо формы ЭПР, оценивалась их общая тяжесть по шкале интегральной оценки качества функционирования (GAFS). Архивные данные рассматривались как результаты дименсионального медико-психологического обследования учащихся в доболезненный период и включали результаты оценки когнитивных процессов с использованием батареи тестов КР-3-85 [2], а также оценку структуры личности тестом СМИА (модифицированный вариант опросника ММПИ) [1]. Временной интервал от момента проведения обследования до манифестации ЭПР составил от 6 месяцев до 6 лет, в среднем — $2,4 \pm 0,4$ года.

В соответствии с особенностями анамнеза выделены две группы:

1-я — лица с отсутствием в анамнезе феноменологических проявлений предболезненных нарушений или особенностей развития (благополучный анамнез) — 43 человека (41,2%);

2-я — лица с выявленными в анамнезе доболезненными проявлениями психических расстройств или особенностями онтогенетического развития (неблагополучный анамнез) — 64 человека (58,8%). Сведения благополучного анамнеза отражали высокую активность, стеничность, целеустремленность, хорошую социальную адаптацию учащихся в доболезненный период ЭПР. У лиц с неблагоприятным анамнезом в доманифестный период отмечались признаки наследственной отягощенности (8,4%), осложнения родов (1,9%), нарушения постнатального развития (1,9%), гипертермические судороги (0,9%), высокая инфекционная заболеваемость в детстве (9,3%), склонность к необычным играм, увлечениям и поступкам (2,8%), obsessions (2,8%), высокая возбудимость (4,7%), мелочная педантичность (1,9%), скованность, заторможенность, неловкость и угловатость движений (2,8%), безинициатив-

ность (5,6%), трудности адаптации в образовательных учреждениях (7,5%).

Усредненный профиль личности учащихся 1-й группы по основным шкалам СМИА был близок к профилю КГ, несмотря на некоторые расхождения показателей ряда шкал (рисунок). Во 2-й группе отмечено статистически значимое повышение показателей по шкалам D (депрессия) ($t = 2,88$; $p = 0,008$), Si (социальная изоляция) ($t = 2,1$; $p = 0,046$) с наибольшим различием по шкале Sc (шизоидность) ($t = 3,99$; $p = 0,00009$).

При анализе когнитивных показателей учащихся статистически значимых различий между показателями 1-й и 2-й групп выявить не удалось, однако выявлено статистически значимое снижение когнитивных показателей эффективности выполнения теста на сложные аналогии ($t = 3,18$; $p = 0,0118$); продуктивности выполнения теста на зрительную память ($t = 2,09$; $p = 0,038$); эффективности выполнения теста на установление закономерностей ($t = 3,18$; $p = 0,0018$); интегральной эффективности выполнения всего теста ($t = 3,18$; $p = 0,0018$) учащимися в доболезненный период ЭПР в сравнении с КГ.

Анализ структуры соматической заболеваемости учащихся в группах с благополучным и неблагополучным анамнезом в доболезненный период показал некоторое увеличение доли случаев дисплазии соединительной ткани во 2-й группе, что нашло отражение в большей распространенности ранних проявлений миопии, пониженного питания, увеличения частоты случаев сколиоза и плоскостопия в сравнении с 1-й группой ($\chi^2 = 4,72$, $p = 0,03$).

В выделенных группах осуществлена оценка структуры клинических форм и вариантов течения ЭПР в манифестный период (таблица).

Анализ клинических форм, а также динамики ЭПР в обеих группах показал, что у лиц 1-й группы преобладали расстройства с преимущественно развернутой продуктивной симптоматикой, острым приступообразным течением, значительной редукцией продуктивной психотической симптоматики на фоне фармакотерапии. Общая доля расстройств с началом в виде острого приступа, таких как острое полиморфное психотическое расстройство, шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство, у пациентов 1-й группы составила 51,2%, что имело статистически значимое различие ($\chi^2 = 17,2$; $p < 0,001$) со структурой аналогичных расстройств у обследованных 2-й группы. Все выявленные случаи кататонической шизофрении, характеризовавшейся приступообразным течением, отмечались у лиц, отнесенных к 1-й группе.

Во 2-й группе значительную долю составили непрерывно-прогредиентные и приступообразно-прогредиентные варианты параноидной и простой шизофрении — 56,2 % ($\chi^2 = 21,7$; $p < 0,001$). Приблизительно с равной частотой в обеих группах были представлены шизо-тические расстройства.

Анализ результатов оценки выраженности симптоматики ЭПР у обследованных учащихся в период манифеста показал, что у лиц 1-й группы в среднем психические нарушения в стадии манифеста ЭПР были более выражены, чем у пациентов с наличием в преморбидный период предболезненных нарушений, о чем свидетельствовали более низкие показатели по шкале GAFS ($27,5 \pm 2,3$ балла в 1-й группе; $37,8 \pm 3,1$ балла во 2-й группе) ($t = 2,29$; $p = 0,03$).

Вместе с тем отмечались случаи, не укладывавшиеся в картину дихотомического распределения: «благополучный/неблагополучный преморбидный период — преимущественно острый продуктивный/вялотекущий негативный вариант манифестации ЭПР». Их доля составила 13,1 % всех наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о неоднородности вариантов течения доболезненного периода эндогенных психических расстройств у обследованных учащихся. У 41,2 % обследованных в анамнезе выявлены феноменологические проявления предболезненных изменений, включавшие нарушения постнатального развития, моторики, поведенческие особенности, аффективные и соматические расстройства. Подобные симптомы-предвестники были сопряжены со значимыми изменениями показателей личностного профиля по шкалам теста СМИА (D, Sc, Si) ($p < 0,05$), а также снижением ряда когнитивных показателей в сравнении с психически здоровыми сверстниками и значимо чаще сочетались такими клиническими особенностями эндогенных психических расстройств, как непрерывно-прогредиентное и приступообразно-прогредиентное течение, малая выраженность продуктивной симптоматики в период манифеста заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Б.В. и др. Основы клинической психологии и психодиагностики. — СПб.: ЭЛБИ СПб., 2005. — 320 с.
2. Решетников М.М., Кулагин Б.В. Исследование общего уровня развития познавательных психических процессов. — Л.: ВМедА, 1987. — 27 с.

Структура эндогенных психических расстройств в группах обследованных

Форма ЭПР	Шифр МКБ	1-я группа		2-я группа	
		абс.	%	абс.	%
Шизотипическое расстройство	F 21	11	25,6	19	30,4
Острые и приходящие психические расстройства	F 23	9	19,3	4	4,9
Параноидная шизофрения приступообразно-прогредиентная	F 20	5	13,5	20	37,2
Шизоаффективное расстройство	F 25	10	23,3	5	5,6
Кататоническая шизофрения	F 20.2	5	11,6	0	0
Шизофрения простая непрерывно-прогредиентная	F 20.6	0	0	8	13,1
Шизофрения параноидная непрерывно-прогредиентная	F 20	0	0	8	13,1
Биполярное аффективное расстройство	F 31	3	6,9	0	0
Всего	107	43	100	64	100

3. Шейнина Н. С., Коцюбинский А. П., Скорик А. И. и др. Психопатологический диатез. — СПб.: Гиппократ, 2008. — 128 с.

4. Crow T. J. The two syndrome concept: origins and current status // Schizophr. Bull. — 1985. — Vol. 11. — P. 471—477.

5. Waddington J. L., Buckley P. P. The neurodevelopment basis of schizophrenia. — Landes: Austin, 1996.

РЕЗЮМЕ

А. А. Краснов

Сравнительный анализ доболезненного периода и вариантов дебюта эндогенных психических расстройств

На основе многолетнего (1986—2012 гг.) наблюдения изучены особенности доболезненного периода эндогенных психических расстройств у 107 человек (средний возраст — $21,5 \pm 1,5$ года). У 41,2 % обследованных в доболезненный период выявлены предболезненные психические нарушения, которые включали нарушения развития, моторики, поведенческие особенности, аффективные и соматические расстройства, сочетавшиеся с количественными изменениями профиля личности и когнитивных показателей. Предболезненные психические нарушения в 56,2 % случаев предшествовали непрерывно-прогредиентному или приступообразно-прогредиентному течению эндогенных психических расстройств с малой выраженностью продуктивной симптоматики в период манифеста.

Ключевые слова: психические расстройства, доболезненный период.

SUMMARY

A. A. Krasnov

Comparative analysis of relation between premorbid period and variants of endogenous mental disorders beginning

Based on the long-term observation period (1986 through 2012) the properties of endogenous mental disorders premorbid period in 107 persons (of mean age 21.5 ± 1.5 years) were studied. In 41.2 % of the cases, premorbid period was characterized by premorbid disorders, which included disorders of development, deviation of behavior and motor skills, behavioral abnormalities, affective and somatic disorders combined with quantitative changes in personality, and decline of cognitive indicators. Premorbid disorders in 56.2 % of cases were preceded by clinical features of endogenous mental disorders such as a progressive or continuous-attack-like progressive course, low severity of positive symptoms in period of manifestation.

Keywords: mental disorders, premorbid period.

© Е. Ю. Ковальчук, В. В. Сорока, 2015 г.
УДК 616.127-005.8-036.22

Е. Ю. Ковальчук, В. В. Сорока

СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (по материалам регионального сосудистого центра)

Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи имени И. И. Джанелидзе

На протяжении всей истории человечества наибольшую угрозу здоровью и жизни людей несли инфекционные заболевания, однако к середине XX в. они уступили позиции как наиболее распространенной причины заболеваемости и летальности немикробной хронической патологии — произошел так называемый эпидемиологический переход [6]. В общей структуре заболеваемости в экономически развитых странах уже на начало нового тысячелетия около 70 % составляли хронические неинфекционные заболевания [14]. Из них наиболее распространенной причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания, среди которых превалирует крайнее проявление ишемической болезни сердца (ИБС) — инфаркт миокарда и его осложнения [1–2, 7–11].

Мы проанализировали эпидемиологические и клинические особенности пула пациентов, которые проходили лечение с 2009 по 2012 г. в отделении кардиологической реанимации № 1 НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе.

За указанный период поступили 4697 больных с предварительным диагнозом «Острый коронарный синдром». Диагноз инфаркта миокарда был

подтвержден у 2892 пациентов (61,6 %). Еще у 317 пациентов инфаркт миокарда развился, когда они проходили лечение в НИИ СП по поводу других заболеваний. Все они были переведены в отделение кардиологической реанимации. Таким образом, в наше исследование вошли 3209 пациентов. Данные об их распределении по полу и возрасту приведены в табл. 1.

Доля мужчин среди пациентов с инфарктом миокарда в разные годы на 3–8 % больше, чем женщин. Средний возраст госпитализированных оставался практически неизменным и составил в 2009 г. — 67,2 года, в 2010 г. — 68,3 года, в 2011 г. — 67,9 года и в 2012 г. — 66,1 года ($p > 0,05$). Доля пациентов 75 лет и старше составила 27,8 % (892 человека), до 55 лет — 2,3 % (73 человека). При этом среди пациентов 75 лет и старше чаще встречались женщины, чем мужчины (14,6 и 10,1 % соответственно; $p < 0,05$), а в группе до 55 лет чаще наблюдались пациенты мужского пола (4,1 % и 0,3 % соответственно; $p < 0,05$).

Пациенты с инфарктом миокарда были доставлены в стационар в сроки от 28 минут до 47 часов после начала заболевания (табл. 2).

Среднее время от начала болей до госпитализации составило 5 часов 9 минут, что никак не укладывается в рамки «золотого часа». При этом каждый пятый пациент (19,4 %) поступал в сроки свыше 24 часов. В сроки до 1 часа в стационар поступили 488 больных (15,2 %). Большинство среди них составили пациенты с внутрибольничным инфарктом миокарда — 260 из 317 (82,0 %), а из 2892 пациентов, поступивших по скорой помощи, их было всего 228 (7,9 %).

Объем помощи на догоспитальном этапе включал гепарин внутривенно струйно в дозе 4 000 ЕД; ацетилсалициловую кислоту в дозе 250 мг; физиологический раствор 0,9 % 250 мл с добавлением 25 % сернокислой магнезии 10 мл, 10 мл 10 %-го хлористого калия. Клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг на догоспитальном этапе получили 366 пациентов из 3209 (11,4 %).

По результатам опроса больных были выделены варианты клинического течения инфаркта миокарда (табл. 3).

Как следует из представленных в табл. 3 данных, у подавляющего большинства пациентов (в 87,3 % случаев) развивался классический, ангинозный вариант клинического течения ОИМ. При этом у женщин атипичная картина развивалась чаще, чем у мужчин (15,7 и 10,1 % соответственно; $p < 0,05$).

В 18 случаях (0,5 %) инфаркт миокарда носил периперационный

Таблица 1

Распределение пациентов с инфарктом миокарда по возрасту

Год	До 55 лет		56–65 лет		66–75 лет		76–85 лет		Более 85		Всего	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Мужчины												
2009	18	4,0	152	33,8	149	33,1	73	16,2	58	12,9	450	100,0
2010	12	2,8	123	28,6	130	30,2	116	27,0	49	11,4	430	100,0
2011	16	4,0	105	26,1	145	36,1	98	24,4	38	9,4	402	100,0
2012	23	5,5	129	31,1	132	31,8	104	25,1	27	6,5	415	100,0
Итого	69	4,1	509	30,0	556	32,8	391	23,0	172	10,1	1697	100,0
Женщины												
2009	3	0,7	137	32,4	125	29,6	91	21,5	67	15,8	423	100,0
2010	1	0,3	117	32,3	112	30,9	81	22,4	51	14,1	362	100,0
2011	–	–	94	27,5	96	28,1	93	27,2	59	17,2	342	100,0
2012	–	–	89	23,1	152	39,5	101	26,2	43	11,2	385	100,0
Итого	4	0,3	437	28,9	485	32,1	366	24,2	220	14,6	1512	100,0

Таблица 2

Распределение пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от сроков госпитализации

Сроки поступления в стационар	Мужчины		Женщины		Всего	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
До 1 часа	201	11,8	287	18,9	488	15,2
От 1 до 3 часов	551	32,5	216	14,3	767	23,9
От 3 до 6 часов	404	23,8	273	18,1	677	21,1
От 6 до 12 часов	189	11,1	199	13,2	388	12,1
От 12 до 24 часов	100	5,9	165	10,9	265	8,3
Свыше 24 часов	252	14,9	372	24,6	624	19,4
Всего	1697	100,0	1512	100,0	3209	100,0

характер. У 958 пациентов (29,9 %) инфаркт был не первым. Повторные инфаркты чаще бывали у мужчин (564 случая, или 33,2 %), чем у женщин (394 случая, или 26,1 %) ($p < 0,05$). Хроническая аневризма левого желудочка при этом развилась у 9 мужчин (1,6 %) и 22 женщин (5,6 %) ($p < 0,05$).

Кардиохирургические вмешательства – аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, протезирование клапанов сердца – были в анамнезе у 55 мужчин (3,2 %) и 45 женщин (3,0 %) ($p > 0,05$).

У многих пациентов состояние усугублялось присутствием коморбидных заболеваний (табл. 4).

Включение в перечень коморбидных заболеваний ИБС носит условный характер. Мы были вынуждены пойти на этот шаг, поскольку анамнез наших пациентов лишь в 35,5 % случаев включал ишемическую болезнь сердца. Между тем у большинства пациентов, как известно, ИБС развивается постепенно, при соответствующем лечении в течение многих лет может поддерживаться в стадии ремиссии, а случаи такого дебюта заболевания, как инфаркт миокарда, довольно редки.

Из сердечно-сосудистых коморбидных заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия (89,9 %) и хроническая сердечная недостаточность (25,9 %), что косвенно свидетельствует о том, что причиной отсутствия ИБС в анамнезе не являлось отсутствие обращения за медицинской помощью. У больных инфарктом миокарда нередко встречались такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет (22,1 %), заболевание почек (22,4 %), хроническая обструктивная болезнь легких (8,4 %), анемия (27,5 %) и ожирение (11,0 %).

По результатам обследования, в соответствии с классификацией Т. Killip, J. T. Kimball (1967), определялась тяжесть острой сердечной недостаточности (табл. 5). Приве-

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от варианта клинического течения инфаркта миокарда

Вариант инфаркта миокарда	Мужчины		Женщины		Всего	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Ангинозный	1526	89,9	1274	84,3	2800	87,3
Безболевой	26	1,5	48	3,2	74	2,3
Астматический	89	5,2	127	8,4	216	6,7
Абдоминальный	18	1,1	23	1,5	41	1,3
Церебральный	21	1,2	30	2,0	51	1,6
Аритмический	17	1,1	10	0,6	27	0,8
Итого	1697	100,0	1512	100,0	3209	100,0

денные в табл. 5 данные свидетельствуют о том, что клиническое течение инфаркта миокарда у женщин было более тяжелым: II – IV класс Killip диагностировался у них в 64,1 % случаев (у мужчин – в 45,3 % случаев).

У пациентов чаще диагностировался острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чем без него: 62,0 и 38,0 % соответственно; $p < 0,05$). В табл. 6 приведены данные о количестве пациентов с острым инфарктом без подъема сегмента ST и с подъемом сегмента ST по годам.

30-дневная летальность среди пациентов с инфарктом миокарда за период с 2009 по 2012 г. составила 28,0 %. В табл. 7 содержится информация об осложнениях инфаркта миокарда, ставших непосредственной причиной смертельного исхода.

Среди пациентов без подъема сегмента ST летальность составила 31,8 %, с подъемом сегмента ST – 25,7 %. Это объяснимо. Возраст большинства умерших пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST был равен 75 годам или старше, эти больные имели более тяжелый коморбидную патологию,

Таблица 4

Частота встречаемости коморбидной патологии у больных инфарктом миокарда

Нозологическая форма	Мужчины (n = 1697)		Женщины (n = 1512)		Всего (n = 3209)	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Ишемическая болезнь сердца	721	42,5	419	27,7	1140	35,5
Коморбидная сердечно-сосудистая патология						
Артериальная гипертензия	1547	91,2	1339	88,5	2886	89,9
Хроническая сердечная недостаточность	400	23,6	432	28,6	832	25,9
Постоянная форма фибрилляции/трепетания предсердий	93	5,4	137	9,1	230	7,2
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	137	8,1	92	6,1	229	7,1
Сопутствующие заболевания других органов и систем						
Сахарный диабет	278	16,4	431	28,5	709	22,1
Хроническое неинфекционное заболевание почек	374	22,0	345	22,8	719	22,4
Хроническая обструктивная болезнь легких	167	9,8	104	6,9	271	8,4
Ожирение	201	11,8	151	10,0	352	11,0
Анемия	276	16,3	608	40,2	884	27,5
Диффузно-узловой зоб	30	1,8	98	6,5	128	4,0
Онкологические заболевания	44	2,3	72	4,7	116	3,6
Хронический алкоголизм	48	2,8	15	1,0	63	2,0

Таблица 5

Распределение пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от тяжести острой сердечной недостаточности

Класс	Мужчины (n = 1697)		Женщины (n = 1512)		Всего (n = 3209)	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
I	929	54,7	543	35,9	1472	45,9
II	387	22,8	558	36,9	945	29,4
III	198	11,7	213	14,1	411	12,8
IV	183	10,9	198	13,1	381	11,9

в первую очередь, страдали сердечно-сосудистой патологией, в частности, имели более серьезные атеросклеротические изменения коронарных сосудов. Немалый вклад в летальность внесли так называемые внутрибольничные инфаркты миокарда: в 229 случаях из 317 (91,1 %) они закончились летальным исходом. Внутрибольничные инфаркты, как правило, протекали без подъема сегмента ST (71,3 % случаев). Кроме того, 13 из 18 пациентов (72,2 %) с периперационным развитием инфаркта имели инфаркт без подъема сегмента ST. И, безусловно, трудно переоценить то роковое влияние, которое оказали на рост летальности поздние сроки госпитализации.

В 2009 – 2012 гг. доля мужчин, госпитализированных с инфарктом миокарда в НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, хотя и незначительно (на 3 – 5 %), была выше (p < 0,05). Преобладание мужчин среди пациентов с инфарктом отмечают и другие исследователи [12, 13, 18, 21].

Средний возраст мужчин и женщин, госпитализированных в НИИ СП, был примерно одинаковым и составил 67,4 года. Для сравнения: в Австралии и Южной Корее средний возраст немного меньше – соответственно 64,9 и 64,8 года [12, 13]; в США немного выше – 69,0 года [21]. В Дании средний возраст женщин составляет 77,0 года, мужчин – 68,0 года [18].

Согласно полученным результатам, доля инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST, диагностированных в период с 2009 по 2012 г. в НИИ СП, составила 62,0 %. Это соотношение с незначительными колебаниями сохранялось в течение всех 4 лет наблюдения. В то же время в экономически развитых странах в последние годы наблюдается

неуклонное снижение частоты инфарктов с подъемом сегмента ST. По данным R. W. Yeh et al. [21], в США в настоящее время доли инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и с подъемом сегмента ST соотносятся как 76 и 24 %; во Франции, по наблюдениям N. Danchin [5], инфаркты с подъемом сегмента ST преобладают, но их доля сократилась с 71 % в 1995 г. до 56 % в 2010 г. Специалисты связывают это, прежде всего, с улучшением организации медицинской помощи и лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности, сокращением сроков от начала заболевания до госпитализации [5, 21].

Средние сроки госпитализации пациентов, у которых был подтвержден диагноз инфаркт миокарда, за анализируемый период в НИИ СП им. И. И. Джанелидзе составили 5 часов 9 минут, в течение «золотого часа» были госпитализированы 7,9 % пациентов; 40,3 % пациентов были госпитализированы спустя 6 и более часов от начала заболевания. Между тем в Канаде, например, срок начала оказания медицинской помощи при подозрении на инфаркт миокарда, установленный национальными стандартами, составляет 30 минут. J. V. Tu et al. [20] сообщают, что в малонаселенных сельских районах этот стандарт не всегда выдерживается, и срок оказания помощи увеличивается до 40, а в редких случаях – до 103 минут.

По мнению H. Y. Chen et al. [3], одной из главных причин выхода ИБС на лидирующие позиции среди причин смертности, помимо старения населения, является бремя коморбидности. Авторы приводят рейтинг частоты встречаемости коморбидных состояний у пациентов с острым инфарктом миокарда: артериальная гипертензия – 74,9 %; сахарный диабет – 34,8 %; хроническая почечная недостаточность – 21,7 %; хроническая обструктивная болезнь легких – 18,2 %; депрессия – 18,2 %. Любопытные данные о динамике сердечно-сосудистой коморбидности при инфаркте миокарда в США приводят D. D. McManus et al. [15]. Так, если в 1990 – 1991 гг. доля пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями составляла 69,2 %, то в 2005 – 2007 гг. она достигла 83,8 %. Полученные в

Таблица 6

Распределение пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от ЭКГ-признаков

Год	Инфаркт миокарда без подъема ST (n = 1221)		Инфаркт миокарда с подъемом ST (n = 1988)				Всего (n = 3209)	
			Q-негативный (n = 199)		Q-позитивный (n = 1789)			
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
2009	368	42,2	24	2,7	481	55,1	873	100,0
2010	302	38,1	63	7,9	427	53,9	792	100,0
2011	259	34,8	77	10,3	408	54,8	744	100,0
2012	292	36,5	35	4,3	473	59,1	800	100,0
Итого	1221	38,0	199	6,2	1789	55,7	3209	100,0
В целом	1221	38,0	1988		1789		3209	100,0

нашем исследовании данные о коморбидности пациентов с инфарктом миокарда также показывают преобладание у больных сердечно-сосудистых заболеваний. Расхождения в данных о частоте других коморбидных заболеваний имеются, однако они не носят принципиального характера.

Наиболее опасные осложнения инфаркта миокарда, как правило, развиваются в ранние сроки. N. Danchin [5], анализируя 5-летний

Таблица 7

Распределение пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от вида осложнения, ставшего непосредственной причиной смерти

Осложнение	Инфаркт миокарда без подъема ST (n = 1221)		Инфаркт миокарда с подъемом ST				Всего (n = 3209)	
	кол-во	%	Q-негативный (n = 199)		Q-положительный (n = 1789)		кол-во	%
			кол-во	%	кол-во	%		
Фатальные аритмии	4	0,8	6	4,4	13	5,3	23	2,6
Острая сердечная недостаточность	246	47,2	83	61,5	115	47,1	464	51,6
Разрывы сердца	–	–	–	–	81	33,2	81	9,0
Тромбоэмболические осложнения	259	49,7	43	31,9	27	11,1	309	34,2
Прочие	12	2,3	3	2,2	8	3,3	23	2,6
Итого	521	100,0	135	100,0	244	100,0	900	100,0

опыт лечения больных с инфарктом миокарда в госпитале Europeen Georges Pompidou (Франция), говорит о значительном снижении количества ранних осложнений и, как следствие, 30-дневной летальности с 12,9 % в 1995 г. до 3,9 % в 2010 г. (у пациентов с подъемом сегмента ST, соответственно, с 13,7 до 4,4 %, у пациентов без подъема сегмента ST – с 10,9 до 3,2 %). В стационарах Тосканы (Италия) показатель 30-дневной летальности составляет 8,0 % [19]. В восточной Австралии 30-дневная летальность за период с 1996 по 2008 г. снизилась с 11,0 до 4,8 % [12]. Современных исследований, охватывающих национальное здравоохранение в целом, немного. В работе S. C. Chung et al. [4] приводятся значения показателя 30-дневной летальности в Швеции – 15,9 % (в том числе для пациентов с подъемом сегмента ST – 8,6 %, без подъема сегмента ST – 7,3 %) и Великобритании – соответственно 21,4 % (11,2 и 10,2 %). В Дании показатель 30-дневной летальности составляет 14,8 % [18]. В США 30-дневная летальность при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST составляет 6,0 %, без подъема сегмента ST – 4,0 % [16, 17].

В нашем исследовании 30-дневная летальность при инфаркте миокарда в среднем за 4 года составила 28,1 % и не имела тенденции к снижению. Так, в 2009 г. она достигала 30,2 %, в 2010 г. – 31,1 %, в 2011 г. – 27,7 %, в 2012 г. – 31,9 %. Очевидно, что основной причиной столь высокой летальности является поздняя госпитализация, обусловленная сложным комплексом ятрогенных, конституциональных (в основном гендерных) и институциональных факторов. Многие исследователи замечают, что у женщин период от начала заболевания до госпитализации всегда более протяженный, и наши собственные исследования подтверждают это. Однако в данном случае ведущим фактором, по-видимому, является ятрогенный, характеризующий низкое качество организации медицинской помощи поликлинического звена. Об этом, в частности, красноречиво свидетельствует отсутствие в анамнезе 64,5 % пациентов ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белавина Н. И. Клинико-инструментальные предикторы угрожающего разрыва сердца у больных острым инфарктом миокарда: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 125 с.
2. Зельтман-Абрамов Е. М. Разрывы сердца при остром инфаркте миокарда: обзор литературы // Сибир. мед. журн. – 2010. – Т. 25. – Т. 4. – Вып. 1–4. – С. 14–22.
3. Chen H. Y., Saczynski J. S., McManus D. D. et al. The impact of cardiac and noncardiac comorbidities on the short-term outcomes of patients hospitalized with acute myocardial

infarction: a population-based perspective // ClinEpidemiol. – 2013. – Vol. 5. – P. 439–448.

4. Chung S.-C., Gedeberg R., Nicholas O. et al. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries // Lancet. – 2014. pii: S0140-6736(13)62070-X.

5. Danchin N. 30-day mortality after AMI drops with improved treatment. – 2012. URL:www.sciencedaily.com/releases/2012/08/120828073308.htm.

6. Egger G. In search of a germ theory equivalent for chronic disease // Prev. Chronic Dis. – 2012. – Vol. 9. – Art. 110301.

7. Figueras J., Alcalde O., Barrabes J. A. et al. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period // Circ. – 2008. – Vol. 118. – № 25. – P. 2783–2789.

8. Finegold J. A., Asaria P., Francis D. P. Mortality from ischemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168. – № 2. – P. 934–945.

9. Fornaro G., Lazzero M., Giacalone A. et al. Death after ST-elevation myocardial infarction in patients treated with fibrinolytic therapy, angioplasty, or conventional therapy. A post-mortem study to verify cardiac rupture as a cause of death // G. Ital. Cardiol. (Rome). – 2008. – Vol. 9. – № 6. – P. 408–420.

10. Go A. S., Bansal N., Chandra M. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – № 15. – P. 1600–1607.

11. Honda S., Asaumi Y., Fujino M. et al. Changing incidence of cardiac rupture and its determinants in patients with acute myocardial infarction: Results from 5,964 patients database over 35 years // Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Art. 61(10_S).

12. Hung J., Teng T.-H. K., Finn J. et al. Trends From 1996 to 2007 in Incidence and mortality outcomes of heart failure after acute myocardial infarction: A population-based study of 20 812 patients with first acute myocardial infarction in Western Australia // J. Amer. Heart Assoc. – 2013. – № 2. – Art. e000172.

13. Kim R. B., Kim B. G., Kim Y. M. et al. Trends in the incidence of hospitalized acute myocardial infarction and stroke in Korea, 2006–2010 // J. Korean Med. Sci. – 2013. – Vol. 28. – № 1. – P. 16–24.

14. Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzatti M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – № 9524. – P. 1747–1757.

15. McManus D. D., Nguyen H. L., Saczynski J. S. et al. Multiple cardiovascular comorbidities and acute myocardial infarction: temporal trends (1990–2007) and impact on death rates at 30 days and 1 year // Clin. Epidemiol. – 2012. – № 4. – P. 115–123.

16. Roe M. T., Messenger J. C., Weintraub W. S. et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 56. — № 4. — P. 254 — 263.

17. Rosamond W. D., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics — 2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circ. — 2008. — Vol. 117. — № 4. — Suppl. E. — P. e25 — e146.

18. Schmidt M., Bonde Jacobsen J., Lash T. L. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study // BMJ. — 2012. — Vol. 344. — Suppl. E. — P. e356 — e364.

19. Seghieri C., Mimmi S., Lenz J., Fantin M. P. 30-day in-hospital mortality after acute myocardial infarction in Tuscany (Italy): An observational study using hospital discharge data // BMC Medical Research Methodology. — 2012. — Vol. 12. — Art. 170.

20. Tu J. V., Khalid L., Donovan L. R. et al. Indicators of quality of care for patients with acute myocardial infarction // Canad. Med. Assoc. J. — 2008. — Vol. 179. — № 9. — P. 909 — 915.

21. Yeh R. W., Sidney S., Chandra M. et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 2155 — 2165.

РЕЗЮМЕ

Е. Ю. Ковальчук, В. В. Сорока

Современный клинико-эпидемиологический портрет пациента с острым инфарктом миокарда (по материалам регионального сосудистого центра)

Представлена эпидемиологическая и клиническая картины острого инфаркта миокарда (ОИМ) по данным регионального сосудистого центра на базе СПбНИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе за период с 2009 по 2012 г. Проанализированы 4697 случаев. Рассмотрены особенности эпидемиологии и клинической картины ОИМ на современном этапе.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сроки госпитализации, коморбидность, 30-дневная летальность.

SUMMARY

E. Yu. Kovalchuk, V. V. Soroka

Current clinical and epidemiological portrait of a patient with acute myocardial infarction (by the data of the regional vascular center)

Epidemiological and clinical presentation of acute myocardial infarction based upon the data collected in Regional Vascular Centre of Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Care n. a. I. I. Dzhanelidze in 2009 — 2012 years. In the article, 4697 cases have been analyzed. Specific features of epidemiology and clinical presentation of acute myocardial infarction at the present stage have been considered.

Keywords: acute myocardial infarction, length of stay in hospital, co-morbidity, 30-day mortality.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616.379-008.64:616.153.426.23]:615.357

С. А. Скорюкова, М. В. Ким,
А. А. Быстрова, А. Ю. Бабенко,
Е. И. Баранова, С. Н. Пчелина

ПОЛИМОРФИЗМ S19W ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА-A5 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА: СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И УРОВНЕМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) представляет собой одну из глобальных проблем человечества, связанную с ростом заболевания, его тяжелыми осложнениями и высокой смертностью. В основе заболевания лежат не только нарушения углеводного обмена, но и значительные изменения липидного метаболизма,

приводящие к раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза [9, 11, 17]. Атерогенная дислипидемия у больных СД 2-го типа характеризуется повышением уровня триглицеридов (ТГ), мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [2, 8, 13]. В последние годы проводятся многочисленные исследования по установлению взаимосвязи генетических факторов с развитием атерогенной дислипидемии. Среди кандидатных генов рассматривается ген аполипопротеина-A5 (ApoA5) [5, 19]. S19W-полиморфизм гена ApoA5 характеризуется изменением последовательности нуклеотидов в 56-м положении кодирующей области гена, что приводит к замене аминокислоты сериннатриптофан в структуре апобелка и к изменению его свойств [10, 12]. Встречаемость аллеля 19W варьирует у лиц различной расовой принадлежности и составляет примерно 0,06 у представителей белой расы [14]. Результаты исследований, посвященных оценке влияния S19W полиморфизма гена ApoA5 на показатели липидного метаболизма у больных СД, носят противоречивый характер [3, 4, 10, 19]. В исследовании В. Dorfmeister et al. в 2007 г. было отмечено значимое повышение уровня ТГ и снижение ХС ЛПВП у лиц индейского происхождения с генотипом WW гена ApoA5 по сравнению с носителями других геноти-

пов, тогда как у европейцев и африканцев отмечалась тенденция к более высокому уровню ТГ у носителей аллеля 19W, но она не достигла статистической значимости [3]. Однако при раздельном анализе пациентов с нормальным и высоким уровнем ТГ была отмечена достоверно более высокая частота носительства аллеля 19W у пациентов с гипертриглицеридемией (ТГ > 11,2 ммоль/л). Выявленные различия могут быть обусловлены тем, что на выраженность липидных нарушений у пациентов с СД2-го типа влияет множество факторов. Ассоциация S19W-полиморфизма гена *ApoA5* с липидными нарушениями во многом зависит от исследуемой популяции. Ее оценка наиболее сложна у людей с инсулинорезистентностью, ожирением, метаболическим синдромом СД [1, 6, 7], учитывая тот факт, что развитие этих состояний само по себе в определенной степени ассоциировано с генотипом 19W, а СД2 является одной из причин развития гипертриглицеридемии (ГТГ), и уровень ТГ может зависеть от компенсации СД [18]. Поэтому целью исследования стало изучение взаимосвязи S19W-полиморфизма гена *ApoA5* с параметрами углеводного метаболизма и липидными показателями у больных СД2, проживающих в Санкт-Петербурге.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 386 больных СД2 типа: 299 женщин и 87 мужчин, средний возраст которых составил $59,3 \pm 0,3$ года, не получающих гиполипидемическую терапию, находящихся на стабильной сахароснижающей терапии с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) < 8,5 %, в состоянии эутиреоза. В исследование не включали пациентов с тяжелыми осложнениями СД и тяжелой сопутствующей патологией. Всем пациентам проведена оценка клинических и антропометрических данных, анализ показателей углеводного обмена, липидного спектра крови, молекулярно-генетическое исследование. Группу контроля составили 196 практически здоровых лиц: 151 женщина (77,0 %) и 45 мужчин (23,0 %), средний возраст — $40,42 \pm 0,62$ года.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории высокотехнологичных методов молекулярного анализа ДНК ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова. Забор венозной крови осуществлялся утром, натощак, не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Показатели липидного спектра крови определялись ферментным методом на биохимическом анализаторе COBASINTEGRA 400 фирмы Roche (Швейцария) в сыворотке крови, единицы измерения — ммоль/л. Уровень HbA1c определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, измеряли в %. Индекс HOMA-IR рассчитывался по формуле: $\text{HOMA} - \text{IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Уровень тиреотропного гормона определялся на им-

муноферментном анализаторе ARCHITECT® i1000SR компании Abbott (США), единицы измерения — мкМЕ/л. Оценка полиморфизма S19W гена *ApoA5* проводилась методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом [13]. Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы «SPSS16.0» для Windows. Для оценки достоверности различий исследуемых параметров между группами применялся непараметрический критерий Манна — Уитни. Для оценки различий распределения частоты признака использовался метод χ^2 , точный тест Фишера. Для оценки взаимосвязи между параметрами использовался коэффициент корреляции Спирмена. Статистически достоверным считали различия при значениях $p < 0,05$. Корреляционный, многофакторный регрессионный и дисперсионный анализы данных выполнялись с использованием программы «Statistica, v 6.0». Из-за асимметрии исходных распределений часть показателей были симметризованы посредством логарифмирования. Поскольку все распределения в итоге были симметричны или симметризованы, вычислялись коэффициенты корреляции Пирсона. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего, в круглых скобках указана медиана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с СД2 345 человек (89,4 %) имели генотип SS, 40 пациентов — генотип SW (10,4 %), 1 пациент — генотип WW (0,2 %). Встречаемость аллелей S и W составила 0,95 и 0,05 соответственно. Распределение генотипов и встречаемость аллелей у больных СД2 и у лиц контрольной группы не различались (табл. 1). Распределение генотипов в обеих группах обследованных соответствовало равновесию Харди — Вайнберга.

При сравнительном анализе клинических данных (пол, возраст, наследственность по СД и сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, ожирения) и параметров углеводного метаболизма (глюкоза крови натощак, инсулин, с-пептид, HbA1c, HOMA-IR) достоверных различий между группами больных СД2 с генотипами SS, SW и WW гена *ApoA5* выявлено

Таблица 1
Распределение генотипов и встречаемость аллелей S19W полиморфизма гена *ApoA5* у больных СД2 и у лиц контрольной группы

Генотипы и аллели	СД2 (n = 386)	Группа контроля (n = 196)	p
SS	345 (89,4 %)	172 (87,8 %)	>0,05
SW	40 (10,4 %)	24 (12,2 %)	>0,05
WW	1 (0,2 %)	0 (0 %)	>0,05
S	0,95	0,94	>0,05
W	0,05	0,06	>0,05

Примечание: n — количество человек; p — достоверность.

не было. При оценке антропометрических показателей установлено, что величина окружности талии (ОТ) была достоверно меньше у пациентов с СД2 – носителей аллеля 19W гена *ApoA5* по сравнению с пациентами, имеющими генотип SS ($103,5 \pm 2,7$ и $107,3 \pm 0,8$ см соответственно; $p = 0,047$).

Сравнительный анализ показателей липидного спектра крови у больных СД2-го типа с генотипами SS и SW/WW гена *ApoA5* не выявил значимых различий между группами (табл. 2). Между тем корреляционный анализ выявил множественные связи липидных показателей с другими метаболическими параметрами. У мужчин с СД2 – носителей генотипа SS – вес и ОТ были в высокой степени связаны обратной зависимостью с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,39$; $p = 0,005$ и $r = -0,57$; $p < 0,0001$ соответственно), а для уровня ТГ отмечена только слабая взаимосвязь с весом ($r = 0,26$; $p = 0,03$). У женщин с СД2 – носителей генотипа SS – вес, ОТ, ИМТ были значимо связаны с уровнем ТГ ($r = 0,18$; $p = 0,005$; $r = 0,26$; $p < 0,0001$; $r = 0,22$; $p = 0,001$ соответственно), а уровень ХС ЛПВП был связан только с ОТ ($r = -0,20$; $p = 0,01$), и связь была более слабой. Уровень глюкозы крови натощак был связан с уровнем общего холестерина (ОХС) практически во всех подгруппах пациентов, но у женщин с СД2-го типа – носителей аллеля 19W – уровни глюкозы и HbA1C были в высокой степени связаны с уровнем ОХС обратной зависимостью ($r = -0,58$; $p < 0,0001$; $r = -0,53$; $p = 0,001$), а у носителей генотипа SS наблюдалась статистически значимая положительная связь с уровнем глюкозы и ОХС ($r = 0,21$; $p = 0,001$). У мужчин с СД2 эта связь была на границе статистической значимости ($r = 0,30$; $p = 0,01$), но тоже носила положительный характер.

Учитывая эти взаимосвязи и данные литературы о том, что на параметры липидограммы у больных СД2 могут влиять степень компенсации СД (уровень HbA1C и глюкозы), характер терапии и индекс НОМА-IR, был проведен многофакторный анализ. По результатам многофакторной регрессии было установлено, что у женщин с СД2 – носителей генотипа

SS – уровень глюкозы крови был связан практически со всеми параметрами липидного спектра крови (с ОХС: $B = 0,21$; $p = 0,001$, с ТГ: $B = 0,28$; $p < 0,0001$, с ХС ЛПВП: $B = 0,26$; $p = 0,015$), а у мужчин с СД2 – носителей генотипа SS – только с уровнем ОХС ($B = 0,23$; $p = 0,05$, при логарифмировании $B = 0,30$; $p = 0,01$). Наиболее значимым фактором, влияющим на уровень ТГ у женщин с генотипом SS, оказался индекс НОМА-IR ($B = 0,39$; $p < 0,0001$). Менее выраженным, но статистически значимым был вклад веса ($B = 0,18$; $p = 0,005$), ИМТ ($B = 0,22$; $p = 0,001$) и ОТ ($B = 0,26$; $p < 0,0001$). У мужчин с генотипом SS связи с индексом НОМА-IR выявлено не было, но вес ($p = 0,008$) и ОТ ($p = 0,03$) также были связаны с уровнем ТГ (коэффициент множественной корреляции $0,4$, $p = 0,02$). У мужчин с генотипом SS имела выраженная связь между уровнями ХС ЛПВП и ОТ ($B = -0,59$; $p < 0,0001$). У женщин с генотипом SS статистически значимой была связь с ОТ, глюкозой крови, индексом НОМА-IR и длительностью СД ($p = 0,02$, коэффициент множественной корреляции $0,31$), но при проведении пошагового исключения, оставалось только два показателя – глюкоза и НОМА-IR ($p = 0,0015$) с несколько меньшим коэффициентом множественной корреляции – $0,26$. У больных СД2 – носителей аллеля 19W были значимы связи уровня ОХС и ЛПВП с уровнем HbA1C и глюкозы, для ТГ и ЛПВП – с весом и возрастом. Учитывая, что генотип SW гена *ApoA5* сам может влиять на ИМТ и другие метаболические параметры, был проведен многофакторный анализ для уточнения его влияния на вес, ОТ, индекс НОМА-IR, липидные параметры, но ни один из этих показателей не был связан с полиморфизмом S19W гена *ApoA5* в полной группе. Далее был проведен пошаговый дискриминантный анализ для мужчин и женщин с СД2. У мужчин пошаговая процедура с последовательным включением показателей выявила статистически значимую связь генотипа с весом тела, уровнем ОХС, HbA1C, НОМА-IR ($p = 0,014$). После процедуры пошагового исключения была получена еще более значимая связь с весом тела, уровнем ОХС, HbA1C ($p = 0,010$). Анализ, проведенный в группе женщин с СД2, выявил статистически незначимую связь генотипа с уровнем ХС-ЛПВП ($p = 0,07$). Таким образом, в исследуемой группе больных СД2 генотип S19W гена *ApoA5* оказывал умеренное влияние на уровень ОХС у мужчин и слабое – на уровень ХС ЛПВП у женщин.

Учитывая данные литературы, свидетельствующие о том, что генотип S19W в наибольшей степени связан с тяжелыми формами гипертриглицеридемии (ГТГ), пациенты с СД2 были разделены по уровню ТГ на подгруппы согласно классификации NCEPATRII: 1-я – больные с нормальным уровнем ТГ ($< 1,7$ ммоль/л), 2-я – легкая форма ГТГ ($1,7 - 2,29$ ммоль/л), 3-я – умеренная ГТГ ($2,3 - 5,59$ ммоль/л), 4-я – выраженная ГТГ ($> 5,6$ ммоль/л) [15].

Таблица 2

Показатели липидного спектра крови у больных СД2 с различными генотипами S19W полиморфизма гена аполипопротеина A5

Генотип/показатель	SS (n=342)	SW/WW (n=41)	p
Общий холестерин, ммоль/л	$6,2 \pm 0,1$ (M=6,1)	$6,3 \pm 0,2$ (M=6,2)	0,891
Триглицериды, ммоль/л	$2,2 \pm 0,1$ (M=1,8)	$2,3 \pm 0,3$ (M=1,9)	0,996
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,03$ (M=1,2)	$1,5 \pm 0,1$ (M=1,5)	0,088
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$3,9 \pm 0,1$ (M=3,8)	$3,7 \pm 0,3$ (M=3,9)	0,562
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	$0,9 \pm 0,03$ (M=0,8)	$1,0 \pm 0,1$ (M=0,9)	0,844
Коэффициент атерогенности	$4,1 \pm 0,1$ (M=3,8)	$3,7 \pm 0,3$ (M=3,4)	0,331

Примечание: n – количество человек; M – медиана; p – достоверность.

При этом у больных с высоким уровнем ТГ (5,6 ммоль/л и выше) встречаемость аллеля 19W оказалась в 3 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ТГ (30 и 10,1 %, соответственно).

ВЫВОДЫ

1. Распределение генотипов и встречаемость аллелей S19W полиморфизма гена *ApoA5* у больных СД2 и у лиц контрольной группы не различались и соответствовали распределению в европейской популяции.

2. Показатели липидного спектра крови у больных СД2 не имели достоверных различий в зависимости от генотипа S19W полиморфизма гена *ApoA5*.

3. В результате многофакторного анализа было установлено, что на параметры липидограммы у мужчин и женщин с СД2 в разной степени влияют уровень глюкозы, HbA1C, вес, ОТ, ИМТ, что нивелирует влияние генотипа. Тем не менее у мужчин генотип S19W гена *ApoA5* оказывал статистически значимое влияние на уровень общего холестерина, а у женщин — на уровень ХС ЛПВП.

4. Пациенты с СД2 — носители аллеля 19W — чаще имели выраженную гипертриглицеридемию (ТГ выше 5,6 ммоль/л) по сравнению с носителями аллеля S гена *ApoA5*.

Проведенное исследование подтверждает представление о том, что носительство аллеля 19W гена *ApoA5* ассоциировано с риском развития ГТГ у пациентов с СД2-го типа, но степень этого риска в значительной степени зависит от многих факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А. Н., Ганелина И. Е. Фенотипирование гиперлипидемий. — М.: Медицина, 1975. — 47 с.
2. Cahill T., Ginsberg H. Diabetic dyslipidemia // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 35. — P. 491 — 510.
3. Charriere S., Bernard S., Aqallal M. et al. Association of APOA5 -1131T>C and S19W gene polymorphisms with both mild hypertriglyceridemia and hyperchylomicronemia in type 2 diabetic patients // *Clin. Chim. Acta.* — 2008. — Vol. 394 (1–2). — P. 99–103.
4. Dorfmeister B., Cooper J., Stephens J. et al. The effect of APOA5 and APOC3 variants on lipid parameters in European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbeans with type 2 diabetes // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1772 (3). — P. 355–363.
5. Furuya T. K., Chen E. S., Ota V. K. Association of APOA1 and APOA5 polymorphisms and haplotypes with lipid parameters in a Brazilian elderly cohort // *Genet. Mol. Res.* — 2013. — Vol. 28. — № 12 (3). — P. 3495–3499.
6. Garelnabi M., Lor K., Jin J., Chai F., Santanam N. The paradox of ApoA5 Modulation of Triglycerides: Evidences from Clinical and Basic Research // *ClinBiochem.* — 2013. — Vol. 46(1–2). — P. 12–19; 38.
7. Ginsberg H. Review: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91(2). — P. 383–392.
8. Grundy S., Benjamin I., Burke G. et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 1134–1146.
9. Henneman P., Schaap F., Havekes L. et al. Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism // *Atherosclerosis.* — 2007. — Vol. 193 (1). — P. 129–134.

10. Morrish N., Wang S., Stevens L. et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44 (Suppl.2). — P. S14–21.

11. Pennacchio L., Olivier M., Hubacek J. et al. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11(24). — P. 3031–3038.

12. Reasner C. Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes by targeting multiple risk factors // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* — 2008. — Vol. 52 (2). — P. 136–144.

13. Talmud P., Hawe E., Martin S. et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11 (24). — P. 3039–3046.

14. Talmud P., Palmieri J., Putt W. et al. Determination of the functionality of common APOA5 polymorphisms // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280 (31). — P. 28215–28220.

15. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. — 2002.

16. Turner R., Millns H., Neil H. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) // *BMJ.* — 1998. — Vol. 316. — P. 823–828.

17. Wang J. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia // *Hum. Mol. Genet.* — 2008. — № 17 (18). — P. 2894–2899

18. Yan S., Cheng X., Song Y. et al. Apolipoprotein A5 gene polymorphism -1131T>C: association with plasma lipids and type 2 diabetes mellitus with coronary heart disease in Chinese // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2005. — Vol. 43 (6). — P. 607–612.

19. Zhou J., Xu L., Huang R. S. Apolipoprotein A5 gene variants and the risk of coronary heart disease: a case control study and meta-analysis // *Mol. Med. Rep.* — 2013. — Vol. 8. — № 4. — P. 1175–1182.

РЕЗЮМЕ

С. А. Скорюкова, М. В. Ким, А. А. Быстрова, А. Ю. Бабенко, Е. И. Баранова, С. Н. Пчелина

Полиморфизм S19W гена аполипопротеина-A5 у больных сахарным диабетом 2-го типа: связь с метаболическими параметрами и уровнем триглицеридов

Рассматриваются генетические аспекты влияния полиморфных вариантов гена S19W аполипопротеина A5 на липидный спектр крови у больных сахарным диабетом 2-го типа, а также влияние различных клинико-анамнестических параметров на показатели липидного спектра крови, определяющих развитие атерогенной дислипидемии. Выявлена взаимосвязь развития гипертриглицедемии с носительством аллеля 19W у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, атеросклероз, S19W полиморфизм гена *ApoA5*.

SUMMARY

S. A. Skoryukova, M. V. Kim, A. A. Bystrova, A. Yu. Babenko, E. I. Baranova, S. N. Pchelina

Polymorphism of S19W of apolipoprotein A5 gene in patients with type 2 diabetes mellitus: connection with metabolic parameters and triglyceride levels

The article deals with genetic aspects of the influence of S19W polymorphic variants of apolipoprotein A5 gene, on the blood lipids in patients with type 2 diabetes mellitus, as well as influence of various clinical and anamnestic parameters on the blood lipids determining the development of atherogenic dyslipidemia. The study revealed interrelation between 19W allele and hypertriglyceridemia development in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, atherosclerosis, S19W polymorphism of apolipoprotein A5 gene.

© М. Ф. Вечерковская, В. В. Тец, 2015 г.
УДК 616-093/-098-004.651

М. Ф. Вечерковская, В. В. Тец

СОЗДАНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ПО СИ- СТЕМАТИЗАЦИИ РЕЗУЛЬТА- ТОВ ОПЫТОВ, ПРОВОДИМЫХ В ХОДЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДО- ВАНИЙ В МИКРОБИОЛОГИИ

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика Д. К. Заболотного Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

После реализации проекта «Геном человека» в 2008 г. стартовал проект «Микробиом человека», направленный на изучение состава микробиоты человека [3, 4, 9]. Целью нового международного проекта является идентификация и изучение микроорганизмов, живущих в ассоциации с организмом человека. Традиционно микробиологические исследования базируются на выделении чистой культуры — получении популяции клеток, возникающих при делении одной исходной бактерии и обладающих одинаковыми культуральными, морфологическими и биохимическими признаками. Получение чистой культуры является ключевым этапом в систематике бактерий, изучении их ультраструктуры, биологических свойств, изменчивости и способности вызывать заболевания человека [5]. Одним из лидирующих направлений в изучении представителей микробиоты человека стало выявление бактерий, относящихся к «пока не культивируемым». Такие бактерии на данном этапе не удается получить в лабораторных условиях в виде чистых культур. Во многом это обосновано сложностью изоляции из стойких микробных сообществ — биопленок. «Биопленка» — термин, обобщающий формы существования микроорганизмов в сообществах. Биопленки, включающие много видов микроорганизмов, составляют микроконсорциумы, или смешанные биопленки, — сложно устроенные комплексы, с высоко организованной архитектурой и ультраструктурой, с высоким уровнем межклеточной коммуникации и горизонтальной передачей генов [2, 6, 7].

Изучение состава бактериальных биопленок, и в особенности смешанных, включающих неизвестные микроорганизмы, требует оперативной работы с большими объемами информации. Современная микробиология использует множество методов исследования — от традиционных, основанных на культивировании микроорганизмов, до молекулярно-

биологических, позволяющих предсказывать свойства микроба путем изучения генома единственной бактериальной клетки, полученной непосредственно из исследуемого материала. На каждом этапе такой работы исследователю необходимо оперировать данными, полученными с помощью различных методов (и поэтому в различных форматах): тексты с описанием биопленок и отдельных колоний, морфологии и ультраструктуры микроорганизмов по результатам световой и электронной микроскопии, описание условий культивирования и модификации среды; таблицы с учетом результатов проводимых биохимических и иных тестов, направленных на выявление свойств бактерий; фотографии, полученные при световой и электронной микроскопии; последовательности нуклеотидов, полученных при сиквенировании отдельных генов и геномов микроорганизмов; аннотации геномов; результаты метагеномного и филогенетического анализов. Отслеживание во времени и систематизация таких данных с использованием одной только файловой системы компьютера становятся все более трудоемкими. Еще сложнее проводить поиск и сравнение данных по одному или нескольким параметрам одновременно. Невозможность синхронизации данных между удаленно расположенными компьютерами и их пользователями приводит к некоординированному учету результатов опытов и потере единообразия учета экспериментов. В результате замедляется процесс обработки информации, данные перемешиваются и даже могут быть утрачены в связи с отсутствием четко отлаженной системы резервного копирования. Для систематизации и обработки информации, получаемой в ходе экспериментов, а также для увеличения доступа к этим данным создаются базы данных, как с открытым, так и с закрытым доступом. База данных — это интегрированная компьютерная структура (хранится и обрабатывается в вычислительной системе), содержащая совокупность систематизированных данных и метаданных (характеристики данных), предоставляющая конечному пользователю возможность поиска и обработки информации, содержащейся в ней [1]. Биологические базы данных отличаются сложной структурой, поскольку содержат в себе информацию в разнообразных форматах (сиквенсы, изображения, описания, статьи и др.). Построены они, как правило, на основе реляционной модели [8]. Создание и администрирование биологических баз данных — одно из актуальных направлений в биоинформатике. Несмотря на то, что на рынке информационных услуг и в открытом доступе существует немало баз данных с готовыми шаблонами (в основном направленных на систематизацию клиентских баз), среди них нет ни одной, удовлетворяющей потребности такого исследования. Большинство биологических баз данных, рас-

положенных в Интернете, имеют узконаправленный характер и предназначены для предоставления доступа к готовым результатам, полученным различными исследовательскими группами.

В связи с этим на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. Д. К. Заболотного ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова была создана база данных «Microbes».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Программа «FileMakerPro» (*FileMakerInc.*, США) представляет широкий набор инструментов для работы с реляционными базами данных. Основным преимуществом этой системы управления базами данных является возможность формирования взаимосвязей между записями, что делает ее универсальным инструментом для гибкого и быстрого анализа информации.

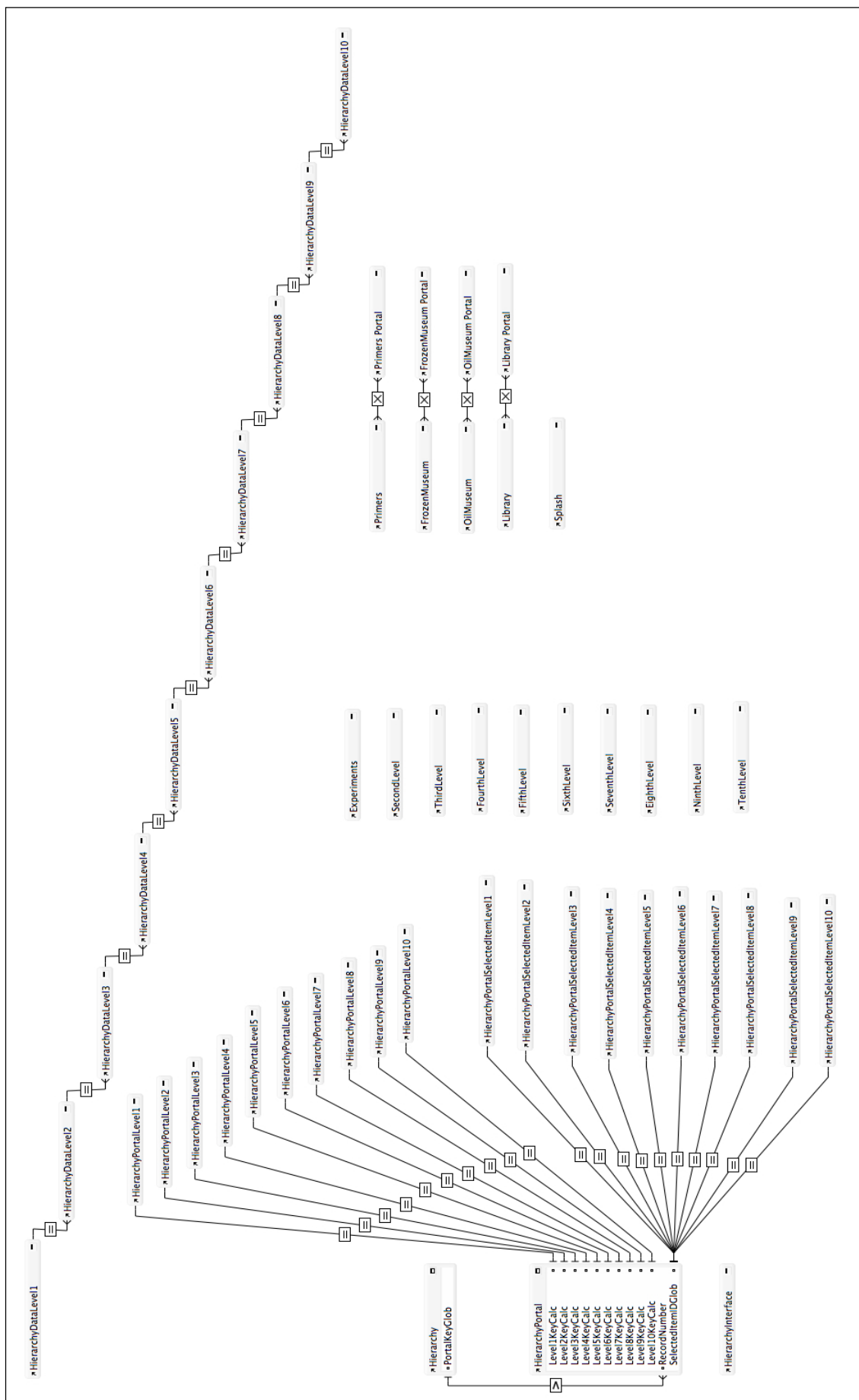
Для создания базы данных «Microbes» использовалась программа «FileMakerProAdvanced 12.0». Основа иерархической системы — модифицированная «SeedCodeHierarchyPro». Поскольку базу планировалось использовать как на OSX, так и на Windows, для написания скриптов, обращающихся к операционной системе, использовались AppleScript и VBScript соответственно. Для создания удаленного доступа использовали «FileMaker-Server 12». Сервер имеет статический IP-адрес. Подключение к серверу осуществляется в защищенном режиме с использованием VPN (virtual private network — виртуальная частная сеть). Структура базы представлена таблицами, предназначенными для хранения атрибутивной и графической информации, а также таблицами для графического представления информации пользователю.

В базе используются одновременно две различные модели систематизации материала. Основной является иерархическая модель, в которой каждый этап опыта связан с предыдущим. Таким образом, легко отслеживать динамику результатов этапов, относящихся к разным уровням (этапы выделения бактерий, входящих в микробные биопленки), и собирать в одной вкладке результаты, относящиеся к одному уровню, в том числе получаемые в разные дни (биохимическая идентификация, анализ гена 16S rRNA и др.). Вторая модель используется для учета хранящихся штаммов бактерий, праймеров для молекулярно-биологических исследований и публикаций. Хранение информации происходит на созданном нами удаленном сервере. Каждый сотрудник, работающий с базой, имеет индивидуальные имя пользователя и пароль. Подключение к базе может производиться с любого авторизованного автором базы компьютера через защищенный Интернет-канал. Таким образом достигается возможность работы с базой одновременно нескольких сотрудников, при этом информация автоматически

обновляется, производится резервное копирование данных. Приложение «FileMakerGo 12» позволяет авторизованным пользователям работать с мобильных устройств.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

База данных имеет многоуровневую структуру. Все таблицы базы данных, хранящие информацию, взаимосвязаны (рисунок). Открывая базу, пользователь попадает на основную страницу, на которой в виде раскрывающегося списка представлены все опыты. Для каждого указана основная информация. На этой странице можно создать, удалить опыт целиком или отдельные его этапы, внести изменения в основные параметры, а также проводить поиск по нескольким критериям. С этой страницы можно перейти к поиску и просмотру имеющихся штаммов и праймеров. Отсюда же происходит переход к вкладкам, содержащим полную информацию о любом этапе опыта. При создании нового опыта на его вкладке можно внести разнообразную информацию об источнике исследуемого материала, исходных условиях культивирования и о помещении части исследуемого материала на длительное хранение. В течение эксперимента каждый этап имеет свой «уровень». В зависимости от структуры опыта таких уровней может быть любое количество. При этом с использованием базы легко проследить их связь между собой. Так, например, при расщеплении смешанной микробной биопленки можно получить несколько различающихся колоний. Каждая из этих колоний будет иметь индивидуальную вкладку, при этом все они будут на одном уровне, поскольку имеют один источник. Каждая такая вкладка будет содержать несколько дополнительных сведений — описание, фотографии, биохимическая идентификация и чувствительность к антибиотикам, результаты молекулярно-биологических методов исследования и анализа генов, а также итог, — предназначенных для внесения результатов, получаемых при использовании различных методов для изучения данной колонии. В описании указываются номер культуры, дата, среда, на которой получена данная колония, маркировка пробирок для длительного хранения, вносится описание колонии и ее фотография. Фотографии вносятся в каждый день культивирования. Макрофотографии колоний и микрофотографии мазков сопровождаются подробным описанием. На вкладке «Биохимическая идентификация» указываются результаты определения вида (или рода) с помощью традиционных методов, полуавтоматических и автоматических систем. К результатам прикладывается файл с отчетом об анализе, создаваемый системами, или отсканированный бланк. При описании чувствительности исследуемого микроорганизма к антиантибиотикам



Структура базы данных «Микроб»

кам результаты можно внести как с помощью выпадающего меню, так и прикрепив файл с таблицей или отчетом полуавтоматической системы определения. На вкладке молекулярно-биологических методов исследования прикрепляются файлы, содержащие последовательность сиквенированного гена или генома, указываются результаты сравнения этих последовательностей с различными, наиболее признанными научным сообществом, базами, приводятся результаты филогенетического анализа. Здесь же хранится аннотация генома. На итоговой вкладке содержится резюме в свободной форме, отражающее наиболее важные, по мнению исследователя, результаты этапа. На разных этапах программа может обращаться к операционной системе для создания на удаленном сервере дополнительных папок.

Разработанная база данных предназначена, в первую очередь, для исследований, направленных на многопрофильное научное изучение большого числа микроорганизмов. База позволяет не только контролировать и анализировать большие объемы разнородной информации, но и оперативно сравнивать данные, полученные разными специалистами, работающими в одном проекте, а также демонстрировать результаты в процессе обучения.

База зарегистрирована в ФИПС 8 августа 2013 г. под № 2013620895.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coronel C., Morris S. A., Rob P. Database Systems: Design, Implementation, and Management. — 10th ed. — Cengage Learning, 2012.
2. Flemming H.-C., Wingender J. The biofilm matrix // Nature Publishing Group. Nature Publishing Group. — 2010. — Vol. 8. — № 9. — P. 623–633.
3. Gevers D. et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome // Plos. Biol. — 2012. — Vol. 10. — № 8. — P. e10013771.
4. McGuire A. L. et al. Ethical, legal, and social considerations in conducting the Human Microbiome Project // Genome Research. — 2008. — Vol. 18. — № 12. — P. 1861–1864.

5. Rossello-Mora R., Amann R. The species concept for prokaryotes // FEMS Microbiology Reviews. — 2001. — Vol. 25. — № 1. — P. 39–67.

6. Tetz V. V. Formation and structure of mixed bacterial communities // APMIS. Blackwell Publishing Ltd. — 1999. — Vol. 107. — № 7–12. — P. 645–654.

7. Tetz V. V., Rybalchenko O. V. Ultrastructure of colony-like communities of bacteria // APMIS. Blackwell Publishing Ltd. — 1997. — Vol. 105. — № 1–6. — P. 99–107.

8. Tisdall J. Beginning Perl for bioinformatics. — O'Reilly Media, Inc., 2009.

9. Turnbaugh P. J. et al. The human microbiome project // Nature. — 2007. — Vol. 449. — № 7164. — P. 804–810.

РЕЗЮМЕ

М. Ф. Вечерковская, В. В. Тец

Создание базы данных для решения задач по систематизации результатов опытов, проводимых в ходе научных исследований в микробиологии

Работа посвящена созданию базы данных для решения задач систематизации результатов научных исследований, проводимых в микробиологии. Описан опыт написания и внедрения базы данных «Microbes» на основе системы управления базами данных «FileMakerPro 12». Разработанная база позволяет не только контролировать и анализировать большие объемы разнородной информации, но и оперативно сравнивать данные, полученные разными специалистами, работающими в одном проекте.

Ключевые слова: база данных, систематизация результатов экспериментов, микробиология.

SUMMARY

M. F. Vecherkovskaya, V. V. Tets

Design and implementation of a new database for microbiology research test result classification

The article describes design and implementation of a new personalized database to solve the problems of classification of test results in microbiology. The practice of design and implementation of the database «Microbes» based on the database management system FileMakerPro has been described. The resulting database allows not only for control and for analysis of large amounts of heterogeneous data, but also for dynamic comparison of the data generated through collaboration of multidisciplinary research teams.

Keywords: database, test result classification, microbiology.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616.31-089.28/.29

**И. Н. Антонова, Л. Ю. Орехова,
Т. Б. Ткаченко, С. Б. Улитовский,
Г. А. Хацкевич, А. И. Яременко**

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ К ПРОТЕЗИРОВАНИЮ ПОЛОСТИ РТА

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

Стоматологический факультет ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова как одно из ведущих учебно-научно-методических учреждений города и страны уделяет большое внимание подготовке профессиональных кадров. Данная работа невозможна без отработанной методически отлаженной работы в поликлиническом отделении НИИС и ЧЛХ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, которая подразумевает четкую работу всего коллектива как единой команды, так как прием в современной стоматологической клинике — это больше не работа кустаря-одиночки, а труд слаженного коллектива специалистов. Для его полноценной деятельности необходима грамотная разработка всего плана последовательных лечебных мероприятий, выполнение которых базируется на максимальной индивидуализации подхода к пациенту с учетом его конкретного стоматологического статуса.

Основной ошибкой молодых специалистов является то, что они не лечат пациента, не пытаются найти с ним взаимопонимание, а «создают улыбку». Подобный механистический подход низводит саму специальность до уровня ремесленничества. Задача вуза — научить видеть в пациенте личность, с его проблемами и болями, а не «создавать улыбки». Подобный подход недопустим в медицине, когда мы имеем дело с живым человеком.

Основное, чему должен научиться студент, — это сопереживание и сострадание. Без подобных качеств в медицине работать нельзя. Клиническая деятельность врача — это тяжелый труд. Подтверждением этому являются сложные многоплановые вмешательства, из которых формируется цепь последовательных мероприятий по подготовке полости рта пациента к протезированию. Подготовительная работа может продолжаться от месяца до нескольких лет. Сроки определяются степенью тяжести стоматологических заболеваний и сложностью процедур, которые необходимо реализовать для выполнения намеченного плана лечения.

Работа с пациентом при его обращении в клинику, после проведения надлежащих юридических

формальностей по оформлению амбулаторной карты пациента и заключения договора, начинается со всестороннего осмотра с последующим отражением в медицинской карте всех полученных результатов. Он включает расчет индексов гигиены, пародонтальных индексов, заполнения зубной формулы, определение степени патологической подвижности зубов и т. д. Все эти мероприятия направлены на то, чтобы составить конкретное представление о пациенте и его стоматологическом статусе, а также о гигиеническом, терапевтическом, включая пародонтологический, хирургическом и ортопедическом, включая ортодонтический, статусах.

Чем более полная картина формируется при осмотре, тем более подробный алгоритм подготовительных мероприятий будет разработан. При составлении плана подготовительных мероприятий следует учитывать такие факторы, как пол, возраст, характер работы, сопутствующие заболевания, социальный статус и материальное положение пациента. При составлении алгоритма мероприятий необходимо учитывать и возможности пациента, так как различные типы протезирования требуют специфических мероприятий, даже материалов, которые используются в процессе подготовительной работы.

При осмотре и составлении плана лечебных мероприятий дополнительно может проводиться функциональная диагностика. Последняя занимает особое место в алгоритме обследования пациента, так как предоставляет врачу информацию о текущем состоянии организма больного. Только методы функциональной диагностики позволяют определять адаптационные возможности организма, регистрировать состояние «предболезни».

Это достигается диагностикой скорости приспособительных реакций и измерением резервных возможностей жевательно-речевого аппарата конкретного человека. Использование нагрузочных тестов позволяет улавливать минимальные сдвиги исследуемых параметров, а величина, сила, время воздействия позволяют сформулировать оптимальные характеристики, которые определяют план дальнейшей профилактики или лечения. Не менее важной представляется возможность исследования динамики показателей на этапах комплексного стоматологического лечения и контроль состояния органа или системы на любой стадии: это позволяет своевременно вносить необходимые коррективы.

Существуют специальные методики и показатели, характеризующие конкретную форму патологии (сонография), наряду с этим, современное диагностическое оборудование позволяет осуществить комплексное исследование для сбора информации, сопоставить полученные данные с клиническими характеристиками или провести статистическую обработку, чтобы получить качественно новую информацию о состоянии организма:

— дифференциальная диагностика морфологических и функциональных нарушений определяет выбор врачебных мероприятий, повышает эффективность лечения пациента;

— прогноз заболевания (обратимость, стадия процесса);

— исключение субъективных ощущений пациента и врача.

Таким образом, использование методов функциональной диагностики в современной стоматологической практике позволяет не только уточнить диагноз, фазу патологического процесса, его распространенность, уровень компенсаторных возможностей, но и индивидуализировать врачебную тактику, контролировать ее эффективность и вносить своевременные коррективы.

Коллективная работа специалистов в условиях одной клиники позволяет составить правильный план подготовительных мероприятий, а при необходимости — скорректировать его.

Алгоритм комплексных подготовительных мероприятий состоит из следующих стадий:

1) профилактический этап, направленный на предупреждение осложнений в процессе подготовительной работы;

2) гигиенический этап, заключающийся в проведении профессиональной гигиены полости рта, оценке гигиенического статуса и, в зависимости от уровня гигиены и мануальных гигиенических навыков пациента, служащий для подбора личных средств гигиены по уходу за полостью рта, обучения проведения надлежащих гигиенических процедур, осуществляющий последующий мониторинг гигиенического состояния и его коррекцию на каждом из этапов лечения;

3) терапевтический этап, включающий санацию кариозных полостей, лечение осложненных форм кариеса, воспалительных заболеваний слизистой оболочки. Кроме того, существует специальная терапевтическая подготовка. Это эндодонтическое лечение интактных зубов, имеющих сильный наклон или нуждающихся в радикальном препарировании;

4) пародонтологический этап, объем лечебных процедур в котором зависит от степени тяжести заболевания и необходимых объемов лечения. Он содержит в себе консервативную терапию и/или лоскутную операцию и/или операцию направленной остеорегенерации. Данный этап будет зависеть от протяженности участка резорбции, выбора мембран и прочих составляющих;

5) хирургический этап, состоящий из санации полости рта посредством удаления корней, зубов с патологической подвижностью 3-й степени, ретинированных зубов. Также хирургическая санация полости рта подразумевает удаление гранулем и кист, которые выявляются в результате рентгенологического обследования. Специальная подготовка

включает удаление острых краев альвеолярных лунок, выравнивание альвеолярного гребня, устранение коротких уздечек и тяжей, которые будут мешать фиксации съемных протезов. В зависимости от условий могут использоваться остеозаменяющие (остеопластические) материалы для введения в лунку после удаления, чтобы предупредить раннюю атрофию альвеолярного отростка. Это особенно важно для нижней челюсти, так как предупреждает уменьшение высоты гребня альвеолярной части, что гарантирует не только использование денальных имплантатов, но и обеспечивает достаточную площадь для фиксации полных съемных протезов;

6) ортодонтический этап — включает устранение зубочелюстных аномалий, а также изменение положения нижней челюсти при уменьшении межальвеолярной высоты, дистальном или боковом его сдвигах;

7) психотерапевтическая работа с пациентом — важна на всех этапах стоматологического лечения;

8) гигиенический этап — требует ухода за самими ортодонтическими аппаратами и зубами, на которых они крепятся. Чем сложнее конструкция аппарата, тем интенсивней на ней будет образовываться биопленка и тем сложнее будет за ними ухаживать;

9) ортопедический подготовительный этап, который подразумевает использование временных коронок для защиты опорных после их препарирования. Данный этап очень важен, так как коронки не только сохраняют эстетику зубов, улыбки, защищая пульпу от термических, химических, биологических агентов, но и предупреждают гиперчувствительность дентина зубов при его обнажении в результате препарирования. Временные коронки стабилизируют пространственное положение опорных зубов и служат «пробным шаром», помогая врачу точнее понять пристрастия пациента и не повторить особенностей цвета, формы, размера, вызвавшего неодобрение больного, у постоянных протезов.

Этапы могут меняться местами или проводиться параллельно, или чередоваться в зависимости от поставленной цели и клинической картины. Особенно это касается гигиенического, пародонтологического, хирургического, ортодонтического этапов. Ортодонтический этап у лиц старшего возраста может вообще отсутствовать, из-за возрастного состояния пародонта или частичной потери зубов, что затрудняет использование лечебных аппаратов.

Важное значение на всех этапах лечения — как на подготовительном этапе, так и в процессе ортопедического лечения и после его завершения — имеют гигиенические мероприятия.

Таким образом, результат подготовительной работы определяется целями, задачами протезирования и особенностями клинической картины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булычева Е. А. Клиническая картина, диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, осложненных парафункциями жевательных мышц // *Стоматология*. — 2007. — № 6. — С. 79–83.
2. Орехова Л. Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Санкт Петербург. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. — СПб, 1997. — 34 с.
3. Соловьев М. М. Хирургическая подготовка к зубному протезированию. метод. пособие для стоматологов / Санкт Петербург. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. — СПб.: СПбГМУ, 2004. — 36 с.
4. Трезубов В. В., Михайлов С. М. Система оценки качества ортопедической стоматологической помощи // *Стоматология*. — 2012. — Т. 91. — № 6. — С. 69–71.
5. Трезубов В. Н. Стоматология: учебник / под ред. проф. В. Н. Трезубова, С. Д. Арутюнова. — М.: Мед. книга, 2003. — 580 с.
6. Улитовский С. Б. Сохрани улыбку: Гигиена зубов. — СПб.: Мир и семья — 95, 1997. — 228 с.
7. Улитовский С. Б. Прикладная гигиена полости рта // *Новое в стоматологии: науч.-практ. журн.* — 2000. — №6 (86).
8. Яременко А. И. Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов старших возрастных групп (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2007. — 37 с.

РЕЗЮМЕ

И. Н. Антонова, Л. Ю. Орехова, Т. Б. Ткаченко, С. Б. Улитовский, Г. А. Хацкевич, А. И. Яременко

Научное обоснование алгоритма подготовки больных к протезированию полости рта

Лечебно-диагностическая деятельность представляет собой коллективную работу, выполняемую совместно специалистами различных направлений стоматологии и вспомогательных подразделений. Основная ее цель — повышение стоматологического здоровья населения путем профилактики стоматологических заболеваний, включающих их лечение и реабилитацию различными способами замещения утраченной целостности зубных рядов и их восстановления с помощью ортопедических конструкций. Для этого необходимо провести мероприятия по подготовке зубов и мягких тканей полости рта к протезированию. Подготовительные мероприятия включают в себя серию последовательно проводимых этапов: профилактического, гигиенического, терапевтического, в том числе пародонтологического, хирургического, и ортопедического, в том числе ортодонтологического. На каждом из указанных этапов прово-

дится серия манипуляций, количество и последовательность которых определяется индивидуальным стоматологическим статусом конкретного пациента. Осмотр и составление комплексного плана лечения предусматривает последовательность всех этих мероприятий, выполняемых коллективом специалистов, при согласовании их выполнения с пациентом, о чем свидетельствует заключение информированного согласия. Выполнение подготовительных мероприятий позволяет перейти к заключительному этапу — протезированию пациента. Совокупная продолжительность выполнения всех этапов подготовительных мероприятий, предшествующих протезированию полости рта, зависит от степени сложности выполнения самих этапов и определяется степенью тяжести сопутствующих стоматологических заболеваний, санация которых предполагает основную направленность подготовительных мероприятий.

Ключевые слова: этапы подготовки перед протезированием, индивидуальные средства, предупреждение.

SUMMARY

I. N. Antonova, L. Yu. Orekhova, T. B. Tkatchenko, S. B. Ulitovskiy, G. A. Khatskevich, A. I. Yaremenko

The scientific justification of the preparation's algorithm of the patients for oral prosthetics

The therapeutic and diagnostic activity is a collective work that is carried out jointly by specialists in different directions of dentistry and support units. The main goal of this type of activity is to improve the dental health by preventing dental diseases. It includes the treatment and rehabilitation using various ways of replacement of the lost integrity of the dentition and restoration of the teeth using a prosthetic. In order to do this, it is necessary to prepare the teeth and the pulp of the oral cavity for prosthetics. The sequence of preparatory activities includes a series of steps carried out in sequence: preventive, hygienic, therapeutic (including periodontal), surgical and orthopedic (including orthodontics). Each of these stages includes a series of manipulations, the sequence and number of which is determined by the individual dental status of each patient. The inspection and preparation of a comprehensive plan for the treatment involves a sequence of all these actions carried out by a team of experts in agreement with the patient, evidenced by the «informed consent» subscription. After the preparatory activities, it is possible to go to the final stage, that is to make a prosthetic appliance to the patient. The total duration of all phases of preparatory activities preceding the prosthetics depends on the complexity of the steps themselves, and is determined by the severity of the related dental diseases. The treatment of these diseases is the main part of the preparatory activities.

Keywords: stages of preparation before prosthetics, personal resources, prevention.

© А. В. Коноваленко, В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров, 2015 г.
УДК [340.6:616-073.56]:543

**А. В. Коноваленко, В. Л. Сидоров,
О. Д. Ягмуров**

ВОЗМОЖНОСТЬ ОБЪЕКТИВНОГО УЧЕТА КОЛОРИМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЕНЗИДИНОВОЙ ПРОБЫ ПРИ ОРИЕНТИРОВОЧНОМ УСТАНОВЛЕНИИ НАЛИЧИЯ КРОВИ НА ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Как считают наши отечественные [1–3] и зарубежные исследователи [4], при установлении наличия крови в следах и участках на вещественных доказательствах обычно следует начинать с ориентировочных методов исследования, а лишь затем переходить к доказательным. Предварительные (ориентировочные) тесты на присутствие крови дают возможность найти пятна и участки на вещественных доказательствах, в которых затем проводят доказательные (подтверждающие) реакции. Такие предварительные способы, как люминольный тест и реакция Kastle – Meyer, могут быть использованы как скрининг-методы [8].

Выдвинутое в XXI в. инновационное предложение устанавливать наличие крови в следах на вещественных доказательствах по РНК-маркерам [5–7, 9] в России не нашло какого-либо отклика из-за отсутствия необходимого оборудования и соответствующих реагентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами была разработана колориметрическая модификация методики для установления ориентировочного (предварительного) присутствия крови на вещественных доказательствах с помощью бензидиновой пробы, которая сопровождается объективной регистрацией и компьютерной обработкой результатов исследования. Для проведения реакции исследуемый материал предварительно заливают дистиллированной водой с $\text{pH} = 7,2 - 7,4$ и экстрагируют в течение 18 часов в условиях бытового холодильника.

Принцип метода заключается в том, что в лунки полистирольного планшета с плоским дном вносят

по 10 мкл водного экстракта из исследуемого материала (пятен и участков на вещественных доказательствах, подозрительных на присутствие крови). Затем добавляют 50 мкл насыщенного раствор бензидина в уксусной кислоте и 50 мкл 3%-го раствора перекиси водорода. При положительной реакции в лунках планшета наблюдается синее окрашивание. В качестве положительного контроля вводится экстракт из пятна заведомой крови, высушенной на марле, в качестве отрицательного контроля – дистиллированная вода.

Регистрация результатов реакции осуществляется фотометрически на регистрирующем приборе (медицинский микропланшетный «Sunrise» фирмы *TECAN Austria GmbH* с программным обеспечением «Magellan») при длине волны 630 нм с последующим введением результатов в компьютер, что позволяет сохранять ее результаты на жестком диске, либо на различных носителях.

Данная технология апробирована на заведомых образцах крови человека, высушенных на марле, а также при проведении большого количества практических судебно-медицинских экспертиз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице. При получении положительной реакции (наличия крови в исследуемых пробах) мы наблюдали значительный рост оптической плотности с 0,059 (отрицательный контроль) до 2,605 условной единицы (жидкая кровь человека в разведении 1:100). В водных экстрактах из пятен на вещественных доказательствах максимальные положительные значения реакции достигали 3,210 условной единицы оптической плотности, а минимальные составили – 0,111 условной единицы.

Предложенная нами колориметрическая модификация методики для установления ориентировочного (предварительного) присутствия крови на вещественных доказательствах с помощью бензидиновой пробы была разработана нами всего три месяца назад, но нашла широкое применение при проведении практических судебно-медицинских экспертиз. По своей специфичности и чувствительности она практически не отличается от традиционно применяемых для этой цели аналогов, но обладает двумя существенными преимуществами:

1) объективной регистрацией и возможностью компьютерной обработки результатов. Документирование результатов реакции в табличной форме позволяет дополнительно иллюстрировать заключения экспертов;

2) высокой технологичностью и производительностью.

Значение оптической плотности, измеренной посредством ридера "SUNRISE" в лунках планшета, при проведении бензидиновой пробы с целью установления ориентировочного наличия крови на вещественных доказательствах

Исследуемые образцы	Количество исследований	Значения оптической плотности, у. е. (M±m)
Минимальные положительные значения	30	0,111±0,051
Максимальные положительные значения	30	3,210±0,066
Отрицательные значения	30	0,067±0,034
Отрицательный контроль (дистиллированная вода)	10	0,059±0,042
Положительный контроль (жидкая кровь человека в разведении 1:100)	10	2,605±0,093

В ходе проведения экспертных исследований данной методикой неоднократно были получены положительные результаты в пятнах, следах и участках на вещественных доказательствах, где потом устанавливали доказательное присутствие крови методом восходящей тонкослойной хроматографии, ее видовой принадлежности — методом встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментного анализа по IgG_{общ.}. Далее при необходимости была определена грушевая принадлежность крови, либо проведено ее молекулярно-генетическое исследование.

Следует особо отметить следующий факт: поскольку для предложенной нами модификации требуется всего лишь 10 мкл вытяжки, то можно в экстракте из исследуемого на присутствие крови пятна (участка) установить также наличие спермы, слюны, пота, мочи, что позволяет получить максимум информации из самого малого количества исследуемого материала. Поскольку дистиллированная вода является неdestructивным реагентом, нарезанные кусочки после проведения поисковых реакций можно успешно подвергать как серологическому, так и молекулярно-генетическому исследованию. Особенно удобно применять предложенную нами модификацию при исследовании крупногабаритных вещественных доказательств, таких как постельное белье и предметы одежды. Но можно использовать ее также при объединении большого количества небольших экспертиз, где вещественные доказательства имеют небольшие размеры и представлены на исследование в малом количестве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Томилин В. В., Барсебянц Л. О., Глазких А. С. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств. — М.: Медицина, 1989. — 303 с.
2. Туманов А. К. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств. — М.: Госюриздат, 1961. — 576 с.
3. Туманов А. К. Основы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств. — М.: Медицина, 1975. — 407 с.

4. An J. H., Shin K. J., Yang W. I., Lee H. Y. Body fluid identification in forensics // BMB Rep. — 2012. — Vol. 45. — № 10. — P. 545 — 553.

5. Castello A., Frances F., Verdu F. An Alternative to the Human Hemoglobin Test in investigation of Bloodstains Treated with Active Oxygen: The Human Glycophorin A Test // The Scientific World JOURNAL. — 2011. — Vol. 11. — P. 907 — 916.

6. Hanson E. K., Lubenow H., Ballantyne J. Identification of forensically relevant body fluids using a panel of differentially expressed microRNAs // Anal Biochem. — 2009. — Vol. 15. — № 2. — P. 303 — 314.

7. Uchimoto M. L., Beasley E., Coult N. et al. Considering the effect of stem-loop reverse transcription and real-time PCR analysis of blood and saliva specific microRNA markers upon mixed body fluid stains // Forensic Sci. Int. Genet. — 2013. — Vol. 7. — № 4. — P. 418 — 421.

8. Virkler K., Lednev I. K. Analysis of body fluids for forensic purposes: from laboratory testing to non-destructive rapid confirmatory identification at a crime scene // Forensic Sci. Int. — 2009. — Vol. 188. — № 1 — 3. — P. 1 — 17.

9. Zubakov D., Hanecamp E., Kokshoorn M. et al. Stable RNA markers for identification of blood and saliva stains revealed from whole genome expression analysis of time-wise degraded samples // Int. J. Legal Med. — 2008. — Vol. 122. — № 2. — P. 135 — 142.

РЕЗЮМЕ

А. В. Коноваленко, В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров

Возможность объективного учета колориметрической методики с использованием бензидиновой пробы при ориентировочном установлении наличия крови на вещественных доказательствах

Представлена колориметрическая модификация методики, предназначенной для ориентировочного установления наличия крови в пятнах на вещественных доказательствах с использованием бензидиновой пробы. Предложенная нами модификация сопровождается фотометрическим учетом и компьютерной обработкой результатов. Широко раскрываются производительность и объективность, а также другие возможности и преимущества данного метода при использовании его в судебно-медицинской практике.

Ключевые слова: наличие крови, вещественные доказательства, пятна крови.

SUMMARY

A. V. Konovalenko, V. L. Sidorov, O. D. Yagmurov

Opportunity of objective account of the colorimetric procedure using benzidine indicative at establishing the preliminary presence of blood on the material evidences

The article presents a modification of the colorimetric method for the preliminary establishment of presence of blood in the stain on the material evidences using benzidine test. The proposed modification is accompanied by photometric accounting and computer processing of the results. Performance, objectivity, as well as other features and advantages of this method when used in forensic practice are described in detail.

Keywords: presence of blood, material evidences, bloodstains.

© В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров, А. В. Коноваленко, 2015 г.
УДК [340.6-073.56]:612.31

**В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров,
А. В. Коноваленко**

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ КОЛОРИМЕТРИЧЕСКИХ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОВ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ НАЛИЧИЯ СЛЮНЫ В ПЯТНАХ, СЛЕДАХ И УЧАСТКАХ НА ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Наличие слюны при исследовании вещественных доказательств устанавливаются в смывах, изъятых с места происшествия на марлевые или ватные тампоны, на заклеенных конвертах, на предметах одежды при половых преступлениях, на кусках тканей, при подозрении на использовании их в качестве кляпа, реже — на окурках [2–4].

В отечественной судебно-медицинской практике для установления наличия слюны достаточно долгое время применяется пробирочный метод [1], а также методика в агаре, предложенная А. Л. Федоровцевым в 1998 г. [5]. Однако эти методы носят сугубо субъективный и качественный характер.

Наши зарубежные коллеги применяют для данной цели другие методики: тест на амилазу по Фаддебазу [8], визуальный тест на уринарную амилазу [11, 13]; специальные тест-полоски (стрипы), меняющие свою окраску при наличии амилазы в исследуемых вытяжках [12], метод иммуноферментного анализа (ИФА) [9] и кинетический метод [7], основанные на объективной количественной регистрации амилазы в исследуемых вытяжках. Особо важно отметить факт, что зарубежом выделяют две различные формы α -амилазы, продуцируемые человеческим организмом: α -амилаза-1, которая содержится в слюне грудного молока и потожировых выделениях, а также α -амилаза-2, которую находят в секрете поджелудочной железы, сперме и влагалищных выделениях. α -амилазу-1 обнаруживают преимущественно в слюне, но по своей ферментативной активности она практически неотличима от α -амилазы-2. Поэтому все методики, направленные на выявление α -амилазы, сопровождающиеся каким-либо окрашиванием, могут быть использованы только как ориентировочные реакции для определения наличия слюны. Доказа-

тельные методики являются иммунологическими и основаны на реакции «антиген — антитело» [5].

Развитие новых технологий, а также актуальность проведения большого объема ориентировочных поисковых реакций экспресс-методами при проведении судебно-биологических экспертиз вынуждают искать новые подходы для решения экспертных задач, поскольку имеющаяся в арсенале экспертов-биологов отечественная методическая база устарела и значительно отстает от зарубежной.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существуют тест-наборы для клинических (диагностических целей) по определению уровня α -амилазы в биологических жидкостях, предназначенные для биохимических анализаторов, где все исследования и измерения выполняются в кварцевых кюветках. На основе таких наборов нами были разработаны и апробированы две методики установления наличия слюны в пятнах на вещественных доказательствах с помощью определения активности α -амилазы в биологических жидкостях в полистирольных 96-луночных планшетах с плоским дном с объективной регистрацией результатов при помощи ридера «SUNRISE» фирмы *TECAN*.

Одна методика проводилась с помощью тест-набора «Амилаза-Ново-1» российской фирмы «ВЕКТОР БЕСТ». Принцип этой методики заключается в том, что α -амилаза гидролизует CNP-олигосахарид с образованием CNP (2-хлор-4-нитрофенола). Скорость образования CNP пропорциональна активности α -амилазы в исследуемой пробе. Ее количество измерялось фотометрически на ридере «SUNRISE» при длине волны 405 нм. Реакцию осуществляли следующим образом. Вырезки из следов экстрагировали дистиллированной водой в течение 18 часов в условиях бытового холодильника. В лунки полистирольного планшета многоканальным дозатором вносили по 5 мкл вытяжек из образцов и контрольных проб, раскапывали в лунки с субстратом. Добавляли в каждую лунку с внесенными пробами и образцами по 200 мкл реагента. Пробы инкубировали в термощейкере «ST-3» в течение 1 мин. Учет полученных результатов производили фотометрически измерением оптической плотности опытных и контрольных проб при длине волны 405 нм ридером «SUNRISE» фирмы *TECAN* с программным обеспечением «Magelan». При получении положительного результата пробы окрашивались в желтовато-коричневый цвет, и их оптическая плотность составляла от 0,1 до 3,0 условной единицы, в зависимости от количества амилазы.

Вторая методика — унифицированный метод Каравая «АМИЛАЗА-ОЛЬВЕКС». Принцип этой

Таблица 1
Зависимость оптической плотности, измеренной посредством ридера "SUNRISE" в лунках планшета, от разведения жидкой слюны и мочи, а также экстрактов из слюны человека, высушенной на марле (тест-набор "Амилаза-Ново-1")

Исследуемый образец	Разведения	Значения оптической плотности, у. е. (M±m)
Слюна (жидкая)	1:100	1,817±0,074
	1:1000	0,211±0,042
	1:2000	0,120±0,037
	1:3000	0,094±0,029
Слюна (высушенная на марле)	Цельный экстракт	3,205±0,087
	1:10	2,201±0,079
	1:50	0,510±0,064
	1:100	0,284±0,057
	1:200	0,161±0,048
Отрицательный контроль (моча жидкая)	1:200	0,044±0,035
Положительный контроль (слюна, высушенная на марле)	1:10	2,115±0,081

методики заключается в том, что α-амилаза расщепляет крахмал, и при добавлении раствора йода не наблюдается синего окрашивания.

Для проведения настоящего исследования был использован набор реагентов российской фирмы-производителя «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», который применяется для определения активности α-амилазы в биологических жидкостях. В состав набора входят следующие готовые компоненты: фосфатный буфер; концентрированный субстрат (крахмал по Lintner); концентрированный раствор йода; раствор фторида калия; соляная кислота.

Этапы исследования были следующими. Вырезки из следов экстрагировали дистиллированной водой в течение 18 часов в условиях бытового холодильника. В лунки полистирольного планшета многоканальным дозатором вносили по 30 мкл субстратно-буферного раствора. По 5 мкл вытяжек из образцов и контрольных проб раскапывали в лун-

ки с субстратом. Пробы инкубировали в термошейкере «ST-3» в течение 10 мин. Останавливали реакцию внесением 240 мкл раствора соляной кислоты, а для ее проявления добавляли по 20 мкл рабочего раствора йода. Учет полученных результатов производили фотометрически измерением оптической плотности опытных и контрольных проб при длине волны 630 нм ридером «Sunrise» фирмы TECAN с программным обеспечением «Magelan».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Набор реагентов «Амилаза-Ново-1» позволяет очень быстро (в течение 15 – 20 мин) провести анализ на наличие слюны в пятнах на вещественных доказательствах, но имеет один существенный недостаток – дает ложноположительный результат с окрашенными кровью либо предметом-носителем вытяжками. Поэтому его целесообразно использовать для предварительного скрининга исследуемого материала. Результаты исследования представлены в табл. 1. При получении положительной реакции (наличии амилазы в исследуемых пробах) мы наблюдали значительный рост оптической плотности с 0,044 (отрицательный контроль) до 1,817 условной единицы (жидкая слюна человека в разведении 1:100).

Результаты исследования по методу Каравая представлены в табл. 2. При получении положительной реакции (расщепления крахмала амилазой) мы наблюдали снижение оптической плотности с 0,416 (отрицательный контроль) до 0,061 условной единицы (жидкая слюна человека в разведении 1:100).

Порогом чувствительности обеих методик был определен нами как разведение жидкой слюны 1:3000. Такой же порог чувствительности имеет реакция, предложенная А. Л. Федоровцевым, по литературным данным. Метод Каравая имеет смысл использовать для этой же цели в окрашенных кровью либо предметом-носителем вытяжках, так как регистрация результатов происходит при другой длине волны. В тех объектах, где получен положительный результат на присутствие α-амилазы, следует провести повторный анализ на доказательное наличие слюны по Федоровцеву, либо иммунохроматографическим методом RSID™ Saliva.

Таким образом, на основе выполненного исследования можно заключить, что оба метода установления наличия слюны в пятнах на вещественных доказательствах с помощью наборов определения активности α-амилазы в биологических жидкостях, как «Амилаза-Ново-1», так и по Каравею «АМИЛАЗА-ОЛЬВЕКС», обладают возможностью объективной регистрации и компьютерной обработки результатов, отличаются воспроизводимостью, высоким качеством и низкой стоимостью реагентов, требуют всего 5 мкл водного экстракта, что позво-

Таблица 2
Зависимость оптической плотности, измеренной посредством ридера "SUNRISE" в лунках планшета, от разведения жидкой слюны и мочи, а также экстрактов из слюны человека, высушенной на марле (тест-набор "Амилаза-Ольвекс" метод Каравая)

Исследуемый образец	Разведения	Значения оптической плотности, у. е. (M±m)
Слюна (жидкая)	1:100	0,061±0,009
	1:1000	0,167±0,020
	1:2000	0,235±0,030
	1:3000	0,331±0,040
Слюна (высушенная на марле)	Цельный экстракт	0,045±0,040
	1:10	0,060±0,032
	1:50	0,112±0,019
	1:100	0,225±0,020
	1:200	0,296±0,023
Отрицательный контроль (моча жидкая)	1:200	0,416±0,014
Положительный контроль (слюна, высушенная на марле)	1:10	0,074±0,007

ляет в этих же вытяжках устанавливать наличие крови и спермы.

Вышеизложенное позволяет рекомендовать данные методы для внедрения и широкого использования в экспертной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсегянц Л. О. Об определении наличия слюны в пятнах // МЗ СССР. — 1961.
2. Томилин В. В., Барсегянц Л. О., Гладких А. С. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств. — М.: Медицина, 1989. — 303 с.
3. Туманов А. К. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств. — М.: Госюриздат, 1961. — 576 с.
4. Туманов А. К. Основы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств. — М.: Медицина, 1975. — 407 с.
5. Федоровцев А. Л. О модификациях методики определения слюны в следах на вещественных доказательствах по амилазной активности. — М, 1998. — 4 с.
6. An J. H., Shin K. J., Yang W. I., Lee H. Y. Body fluid identification in forensics // BMB Rep. — 2012. — Vol. 45. — № 10. — P. 545–553.
7. Barni F., Berti A., Rapone C., Lago G. Alpha-amylase kinetic test in bodily single and mixed stains // J. Forensic Science. — 2006. — Vol. 51. — № 6. — P. 1389–1396.
8. Hafkensheid J. C. Results by the Phadebas amylase test for human sera in the presence and absence of albumin // Clin. Cheme. — 1978. — Vol. 24. — № 11. — P. 2061–2062.
9. Keating S. M., Higgs D. F. The detection of amylase on swabs from sexual assault cases // Forensic Sci. Int. — 1994. — Vol. 34. — № 2. — P. 89–93.
10. Quarino L., Dang Q., Hartman J., Movnihan N. An ELISA method for the identification of salivary amylase // J. Forensic Science. — 2005. — Vol. 50. — № 4. — P. 873–876.
11. Satz N., Fuhrer I., Inabnit K. et al. Diagnostic value of a diagnostic strip for determining urinary amylase // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 1989. — Vol. 28. — № 13. — P. 368–371.
12. Troger H. D., Schuck M., Tutsch-Bauer E. Detection of saliva traces using test strips // Forensic Sci. Int. — 1984. — Vol. 25. — № 2. — P. 143–146.

13. Uldall A. Visual tests for urinary amylase investigated in routine laboratory // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1985. — Vol. 45. — № 2. — P. 189–192.

РЕЗЮМЕ

В. Л. Сидоров, О. Д. Ягмуров, А. В. Коноваленко

Преимущества применения колориметрических экспресс-методов для установления наличия слюны в пятнах, следах и участках на вещественных доказательствах

Проведен анализ опыта как отечественных, так и зарубежных авторов по применению методик установления наличия слюны на вещественных доказательствах. Представлены две колориметрические модификации методик, предназначенных для ориентировочного установления наличия слюны в пятнах, следах и участках на вещественных доказательствах. Предложенная нами модификация сопровождается фотометрическим учетом и компьютерной обработкой результатов. Широко раскрываются производительность, объективность, а также другие возможности и преимущества данных методов при использовании их в судебно-медицинской практике.

Ключевые слова: наличие слюны, вещественные доказательства, судебно-медицинская практика.

SUMMARY

V. L. Sidorov, O. D. Yagmurov, A. V. Konovalenko

Advantages of application of colorimetric express methods to establish the presence of saliva in stains, traces and sites on the material evidences

The article analyzes the experience of both native and foreign authors of the application of the techniques allowing forestablishment of presence of saliva on the evidences. Two colorimetric modifications of the techniques designed to establish the existence of indicative saliva stains, traces and sites on the material evidences are presented. The proposed modification is accompanied by photometric accounting and computer processing of the results. Performance, objectivity, as well as other features and advantages of these methods when used in forensic practice are described in detail.

Keywords: presence of saliva, material evidences, forensic practice.

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.

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.

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, обсуждение результатов, список литературы.

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 Редакционной комиссии рукопись принимается к печати, высылаются автору (соавторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Документы, необходимые для представления статьи в редакцию:

1) статья на бумажном носителе в 2-х экземплярах с подписями всех авторов статьи с указанием их должностей и званий, рабочих адресов и телефонов для связи, а также с подписью руководителя подразделения;

2) электронный вариант статьи на CD-диске, соответствующий бумажному варианту;

3) направление от учреждения для публикации статьи в журнале «Ученые записки СПбГМУ»;

4) экспертное заключение руководителя об отсутствии в материале статьи сведений, не подлежащих опубликованию, подтверждением, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, сообщением о возможном конфликте интересов;

5) письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию статьи в неограниченном количестве экземпляров, с подписями всех авторов.

Электронные версии статей, полученные через Интернет, без оригиналов указанных выше документов редакцией не рассматриваются.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ЮРИДИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Подача рукописи означает, что описываемая работа не публиковалась ранее; что она не находится на рассмотрении где-либо еще; что ее публикация одобрена всеми авторами (соавторами) и организацией, где была выполнена работа.

Автор (соавторы) предоставляют издателю на срок до 10 лет следующие права:

- право на воспроизведение работы без ограничения тиража экземпляров;
- право на опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения;

- право на распространение произведения любым способом, в том числе через Интернет;
- право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;
- право на доведение до всеобщего сведения;
- право на переработку произведения и внесение изменений;
- право на использование метаданных произведения (название, имя автора (правообладателя), аннотация, библиографические материалы и пр.) путем распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в различные базы данных и информационные системы;
- право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящим правилам публикации права третьим лицам без выплаты автору (соавторам) вознаграждения.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора (соавторов) с правилами журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дисках (CD-диск), подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) с распечаткой текста на белой бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 20 мм. Все страницы статьи должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

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. Ранее опубликованный материал указывается в форме ссылки в конце заголовка таблицы. При внесении в материал таблиц изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

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 глянec). 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 предоставлять ее **в виде отдельного файла в форматах tif, psx, bmp, xls** и т. п. на CD-диске. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник в форме ссылки в конце подписи. При внесении в материал иллюстраций изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца). Люди, изображенные на фотографиях, не должны быть узнаваемыми, либо автор должен представить в редакцию письменное разрешение на публикацию этих иллюстраций от лица, изображенного на фотографии.

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 14 кеглем, через 2 интервала. *Краткое сообщение* (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц – 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: 1) название статьи; 2) ФИО автора (соавторов); 3) ученую степень автора (соавторов); 4) место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и телефон; 5) фразу «Авторы ознакомлены с памяткой для авторов и полностью согласны с имеющимися требованиями»; 6) подпись автора (соавторов); 7) источники финансирования. 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.

Данные об авторах указываются в последовательности, которая определяется их совместным решением и подтверждается подписями на титульном листе. Иные лица, внесшие вклад в выполнение рабо-

ты, недостаточный для признания авторства (не могущие принять на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного разрешения) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных авторов. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов. В тексте статьи ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3 – 6], [8, 9].

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Резюме, объемом не более 150 слов, в котором коротко, но исчерпывающе излагается основное содержание работы. Резюме должно включать ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Вся указанная информация приводится **на русском и английском языках**.

ЭТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

Защита прав человека и животных. Рукописи, подаваемые на публикацию, должны содержать заявление о том, что исследования с участием человека/людей одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с законодательством.

Соблюдение прав пациентов и конфиденциальность. Пациенты имеют право на соблюдение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Информация, позволяющая установить личность, включая ФИО пациентов, номера больниц и историй болезней, не должна публиковаться в виде письменных описаний и фотографий без предоставления письменного согласия пациента или его законного представителя. Авторы статьи должны предоставить в Редакцию письменное информированное согласие пациента или его законного представителя на распространение информации и сообщить об этом в статье.

РАЗНОЕ

1. В статью рекомендовано включать не более 5 соавторов.
2. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
3. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
4. Все сокращения и аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
5. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки — через одну неделю.
6. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
7. Материалы, не принятые к печати, возвращаются авторам по их заявлению по месту нахождения Редакции журнала не позднее, чем в течение трех месяцев с момента отказа в печати.
8. Один авторский экземпляр журнала можно получить в Издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Электронная версия журнала размещается в Интернете по адресу <http://www.spb-gmu.ru>. Рассылка авторских экземпляров журнала почтой не осуществляется.

ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,	телефон: 338-66-77
Первый Санкт-Петербургский государственный	факс: 8 (812) 338-66-77
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,	e-mail publicher1@mail.ru
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».	www.1spbgmu.ru

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко

Заместители главного редактора — профессор Э. Э. Звартау; профессор Ю. С. Полушин

Ответственный секретарь — профессор Л. А. Алексина

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» («Record of IPP-SPSMU») is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses;
- advertisement.

The general criteria for publication of a manuscript submitted to the «Record of IPP-SPSMU» are novelty and actuality of the presented material, its theoretical and practical value. The accepted form of a manuscript is the original text incorporating introduction, materials and methods, results, discussion, and summary (in Russian and English).

Reviews, lectures, and papers approved by the Scientific Board are admitted for publication after the Editorial Board approval.

The Editorial Board provides an expert assessment (double-blind check) of the manuscripts. On the basis of the written comments and the decision of the Editorial Board a manuscript is either accepted or rejected. It may be sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewer comments. If publication is denied the author(s) is given a motivation.

The papers dealing with the thesis research are published free of charge.

The documents to be presented to the Editorial Board are:

- 1) the article on the paper sheet in two copies with signatures of all co-authors, their posts and ranks, office telephones for communication, and the department chief signature;
- 2) an electron variant of the article on a CD-disc;
- 3) recommendation from the office for publication of the paper in the journal «Record of IPP SPSMU»;
- 4) an expert conclusion from the office supervisor on the absence of any information not to be published; on confirmation of the fact that the material presented had not been published in other journals nor has been accepted by other publishing organizations; as well as information on the possible conflict of interests;
- 5) a covering letter confirming transfer of the rights on publication of the article in unlimited number of copies signed by all authors.

The electron versions of the articles without the above mentioned documents are not accepted.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in the most optimal manner for the Journal.

LEGAL REQUIREMENTS

Submission of a manuscript for publication signifies that the work had not been published anywhere; that it had not been accepted by any other publishing house; that its publication was approved by the authors and by the institution where the work had been done.

The author/co-authors grant the Publishing House — for ten years — the following rights:

- to reprint the work without restriction of the copies;
- to publish, promulgate and duplicate the work;
- to distribute the work by any method, including Internet;
- to openly use and demonstrate the work for information and advertisement;
- to make corrections and to recast the text;

– to use the metadata (the title of the work, the author's name, annotation, bibliographic material etc.) for distribution and promulgation, for correction and systematization, for including the information into various data bases and other information systems;

– to cede the information as a whole or partially - in accordance with the rules currently in force - to a third person (royalties are not provided).

Submission of a manuscript to the Editorial Board is a confirmation of the author(s) agreement with the requirements.

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 the manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

Title page. The title page bears the name(s) of the author(s), the title of the manuscript, the 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 the address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

Summary. Summary should be written (150 words or less) on a separate sheet and followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

Disk Submission. The CD-disk file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Macintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

ETHICS STANDARDS

Defence of the rights of people and animals. A manuscript to be submitted should include a statement that the investigation of the problems concerning human beings and animals had been approved by a corresponding Commission on Ethics and had been carried out in full accordance with the legislation.

Observation of the patient's rights and confidence. A patient has a right to confidence that cannot be violated without his/her consent. The data on the patient's name, the hospital number, and the case history are not to be disclosed by written description and photos without written consent of the patient or his legal representative. The author of a manuscript should produce a written consent of the patient or his/her legal representative to spreading of the data and mention the fact in the manuscript.

MISCELLANEOUS

1. The number of the authors should not exceed five persons.
2. 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.
3. All measurements should be presented in the symbols of the Numerical System except the values with specific notations.
4. All abridgements and abbreviations – except the chemical element symbols and the metric system units – should be deciphered when first mentioned in the text.
5. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within one month and one week after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
6. The author and the reviewer royalties for the papers revised and published are not provided for.

7. A manuscripts rejected by the IPP SPSMU may be returned to the authors at the Editorial Board office on receiving a request within 3 months.

8. The author's copy of the journal may be obtained in the Editorial office. The electron version of the Record os given in Internet the address is <http://www.spb-gmu.ru>. Delivery of the Journal to the authors is not provided.

SUBMISSION ADDRESS:

197022, St. Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University
Editorial Office of the journal "Records of SPbSMU"

Tel.: 7 (812) 338-66-77
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: publicher1@mail.ru
www.1spbgmu.ru

Editor-in-chief – S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc, academician of RAMS, professor

Deputy Editors – E. E. Zvartau, professor; Yu. S. Polushin, professor

Executive Secretary – L. A. Aleksina, professor

Издательство СПбГМУ

имени академика И. П. Павлова

специализируется на издании медицинской, научной
и учебной литературы

Имея в своем составе квалифицированных художественных и научных редакторов, располагая современной полиграфической базой, издательство СПбГМУ может подготовить к печати и издать монографии, брошюры, медицинские журналы, буклеты и другую полиграфическую продукцию, подготовить оригинал-макет любой сложности.

Издательство СПбГМУ принимает заказы на публикацию рекламных объявлений в медицинских журналах и книгах, выпускаемых издательством.

Выпускаемая литература реализуется через магазин и киоск издательства.

Предварительную информацию об условиях оформления, выполнения
и оплаты заказов можно получить по адресу:

197089, Санкт-Петербург,
улица Льва Толстого, 6/8

Издательство СПбГМУ имени академика И. П. Павлова

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 14.04.15. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 10,25. Тираж 1000 экз. № 710/15.
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.